

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THÈSE

590

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean-François DELZANT

né le 25 Octobre 1931 à Paris 7ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FORMES DE TRANSPORT PLASMATIQUE
DE L'HORMONE THYROIDIENNE AU COURS DU SYNDROME NEPHROTIQUE

(A propos de 6 cas étudiés par l'iode 131 in vivo et in vitro)

Président : Mr HAMBURGER, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

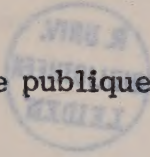
PAR

Jean-François DELZANT

né le 25 Octobre 1931 à Paris 7ème

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :



CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FORMES DE TRANSPORT PLASMATIQUE
DE L'HORMONE THYROIDIENNE AU COURS DU SYNDROME NEPHROTIQUE

(A propos de 6 cas étudiés par l'iode 131 in vivo et in vitro)

Président : Mr HAMBURGER, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e

FAKULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1882

THÈSE

PRÉSENTÉE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

DE

Jean-François BELLAÏT

né le 25 Octobre 1851 à Paris-Tenis

Interne des Hôpitaux de Paris



CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FORMES DE TRANSFERT PLASMATIQUE

DE L'HÉMORRHOÏDE THROMBOSÉE AU COURS DU SYNDROME MÉTHÉMOGLOBINÉMIQUE

(A propos de 2 cas étudiés par M. le Dr J. Bellaït et M. le Dr J. L. L. L.)

Présenté par M. le Dr J. BELLAÏT, Interne.

Reçu le 10 Mars 1882

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Oadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Llan (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE
2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Besujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (G.)
Cliniques de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (G.)
Clinique médicale prothésique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARGIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudouin	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		NICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale		DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecins	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) GONOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORSEL (L.) PAILLAS (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOUROH (G.)
Anesthésiologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Bactériologie	BAILLIED Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)
Biochimie médicale	PLAS (F.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Carcinologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDoux-LEBARD (G.)
Electro-Radiologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hydrologie	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Hygiène	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Maladies infectieuses	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine légale	ALBAHARY (C.)
Médecine du travail	PERTUISET (B.)
Neuro-chirurgie	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THEYER-BOZAT (J.)
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Ophthalmologie	

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUBART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYQUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
Pathologie exotique	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÖPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Pathologie expérimentale	AUSSARNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAPOURCADE (J.) LEPERQ (G.) MANDE (R.) MUZZIGLIANI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.)
Physiologie	GIARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) CHICHOT (L.) m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	CHICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUOHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANGLINE (A.) pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes GONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A notre Maître le Professeur Jean HAMBURGER

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de notre profonde admiration.

Au Docteur E. VALLEE

Electro-radiologiste des Hôpitaux

sans qui ce travail n'aurait pas
été possible.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse
amitié.

A Mademoiselle Nicole EITLING

chargée de recherches au CNRS

qui a bien voulu réaliser la partie
technique de ce travail.

Qu'elle veuille bien trouver ici nos
remerciements pour ses précieux conseils
et son amical accueil.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT : Professeur Agrégé J..FAUREL
Docteur R. AUROUSSEAU
Professeur R. COULEVAIRE
Professeur J. HAMBURGER
Professeur R. FAUVERT
Professeur R. DEGOS
Professeur P. SOULIE

INTERNAT : Docteur P. BOURGEOIS
Docteur F. SIGUIER
Professeur J. HAMBURGER
Professeur P. SOULIE
Professeur P. CASTAIGNE
Professeur Agrégé A. MEYER
Professeur agrégé G. RICHEL

A NOS AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Messieurs les Professeurs agrégés : J. AUVERT

J. CROSNIER

Messieurs les docteurs

: B. ANTOINE

C. BETOURNE

P. CHICHE

M. DEGEORGES

J.L. FUNCK BRENTANO

P. VERNANT

C'est EPSTEIN qui, le premier, a attiré l'attention sur l'existence de modifications du fonctionnement thyroïdien au cours du syndrome néphrotique (25-30). Métabolisme de base abaissé, élévation du taux du cholestérol sanguin, efficacité parfois remarquable sur l'évolution de la maladie des extraits thyroïdiens donnés à fortes doses, lui paraissaient être des arguments suffisants pour penser que dans nombre de cas le syndrome néphrotique était la traduction d'une hypothyroïdie. Quelques observations ont fait état depuis de coïncidences entre une hypothyroïdie et un syndrome néphrotique.

En fait, un nombre considérable d'arguments plaident contre le lien possible entre une insuffisance thyroïdienne et syndrome néphrotique.

- 1 - La mesure du métabolisme de base chez des malades hypoprotéïnémiques, œdémateux, et dont, de ce fait, la mesure de la surface corporelle est faussée, est très aléatoire. On ne saurait donc tenir compte de ses résultats. D'ailleurs, quand les mesures sont rapportées au poids théorique, les mesures du métabolisme de base sont normales au cours du syndrome néphrotique (VANOTTI).
- 2 - L'hyperlipémie rencontrée au cours du syndrome néphrotique n'est pas de même nature que celle de l'insuffisance thyroïdienne. Dans la néphrose les graisses neutres, les cholestérol et les phospholipides sont augmentés. Au contraire, dans l'insuffisance thyroïdienne, seuls les esters du cholestérol et les phospholipides sont augmentés.
- 3 - L'action, parfois favorable, des extraits thyroïdiens dans le syndrome néphrotique ne saurait faire conclure à des relations pathogéniques (50-80-89).

Le pronostic des syndromes néphrotiques a été plus amélioré par l'antibiothérapie et les corticoïdes qu'il ne l'avait été par l'opothérapie thyroïdienne (2I-108).

Enfin, les bénéfices de ce traitement sont peut-être à rapprocher de son effet diurétique propre (87).

4 - Enfin, il n'est plus possible, à l'heure actuelle, d'invoquer une étiologie unique aux syndromes néphrotiques. Une meilleure connaissance clinique a permis de rattacher à des affections précises (ou à des intoxications) des syndromes en apparence identiques. La pratique de ponction-biopsie rénale, d'autre part, a permis de décrire au cours de tableaux cliniques très voisins des aspects histologiques variés (51).

5 - Il n'en demeure pas moins que les études très précises qu'ont permis les explorations par I^{131} ont montré que le fonctionnement thyroïdien n'est pas normal au cours du syndrome néphrotique :

L' I^{131} est fixée de façon exagérée par le corps thyroïde, le taux d'hormone circulant mesuré par le dosage de l'iode lié aux protéines (PBI^{I27}) est abaissé ; souvent existe un goître ; enfin l'extrait thyroïdien peut être administré à des doses supérieures à celles tolérées même par les myxoedémateux.

Six malades (dont cinq adultes) font l'objet de l'étude présente.

Pour chacun il a été pratiqué une étude du fonctionnement thyroïdien de type classique grâce à l'iode I^{131} .

Cependant, les mesures ont été poursuivies, autant que possible, au delà de la 48ème heure pour permettre une observation plus précise en période d'équilibre.

De plus une étude des formes de transport plasmatique de l'hormone thyroïdienne a pu être entreprise.

Nous tenterons de dégager quelques conclusions que suggèrent les résultats obtenus, compte tenu des différentes observations recueillies dans la littérature qui seront d'abord examinées.

oOo

L'étude de la "fonction thyroïdienne" au cours du syndrome néphrotique a été entreprise par de nombreux auteurs.

Nous tenterons de dégager les principaux résultats obtenus.

Les méthodes employées ont naturellement, pour la plupart, bénéficié des facilités offertes par l'exploration isotopique.

On envisagera successivement :

- le fonctionnements thyroïdien proprement dit, c'est à dire le captage par le corps thyroïde de l'iode minéral circulant, la synthèse et la sécrétion de la thyroxine (T₄) et le rôle que joue à ces différentes étapes, l'hypophyse.

- Le devenir de l'hormone thyroïdienne

- . dans le plasma et les liquides extra-cellulaires
- . son métabolisme cellulaire
- . et son élimination rénale et fécale.

1 - LE FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN PROPREMENT DIT

A - LE CAPTAGE DE L'IODE MINÉRAL CIRCULANT

L'étude du captage de l'iode I¹³¹ par la thyroïde a été étudiée par de nombreux auteurs (6-23-36-40-76-77-90-91) chez des malades porteurs de syndromes néphrotiques. KALANT (64) a étudié le même phénomène chez des rats atteints de néphroses après injection de sérum néphrotoxique.

On peut dire que dans l'ensemble la courbe de fixation thyroïdienne est considérée comme normale.

Cependant, souvent, on note une fixation élevée et rapide (91): le taux de fixation à la 24^e heure dépasse souvent 60%.

BERNHEIM (6), NEIMANN (77) ont cru pouvoir isoler deux types de courbe de fixation thyroïdienne de l'iode. Leur fréquence est égale chez les enfants qu'ils ont étudiés.

Tantôt la courbe de fixation est comparée par ces auteurs à celle rencontrée dans l'hyperthyroïdie : fixation rapide, élevée, avec "angle de fuite" précoce. Il s'y associe en règle une diminution du taux du P.B.I.I27 (Iode protidique plasmatique), élévation de l'indice de conversion (6).

Dans le deuxième groupe de malades, au contraire, il n'y a pas d'angle de fuite secondaire mais un aspect "en plateau". Ici, au contraire, le P.B.I.I27 est normal, de même que l'indice de conversion.

KALANT note de façon analogue une fixation élevée, un gradient d'accumulation augmenté chez ses animaux d'expérience.

En fait, on sait combien il est difficile, voire hasardeux, d'interpréter de façon isolée une courbe de fixation thyroïdienne.

La fixation thyroïdienne d'iodure dépend en effet non seulement de la fonction thyroïdienne proprement dite mais encore du pool (capital) d'iode anorganique extra-thyroïdien (67).

Ainsi chez un sujet possédant un capital d'iode anorganique insuffisant, pour quelque raison que ce soit, en particulier une carence d'apport prolongée, la dilution de l'isotope sera très faible dans ce pool d'iodures et de par ce simple artifice, la fixation thyroïdienne apparaîtra très élevée. Inversement si la quantité d'iodures présente dans l'organisme est normale ou élevée, le pourcentage d'iode marqué (le seuil mesurable) fixé par la thyroïde apparaîtra plus faible, alors même que la quantité d'iodures réellement captée sera identique.

Si bien que deux aspects de courbe de fixation thyroïdienne de l'iode peuvent correspondre à un même état fonctionnel thyroïdien et n'être que le reflet d'une plus ou moins grande dilution de l'isotope dans un capital d'iodures circulants plus ou moins conservé.

De fait, il a été trouvé au cours du syndrome néphrotique une clearance de l' I^{131} normale (88)

B - LA PRODUCTION D'HORMONE THYROÏDIENNE

peut être étudiée d'une part grâce à la deuxième partie de la courbe de fixation thyroïdienne et d'autre part la mesure de la radio-activité sanguine circulante et singulièrement le $PBI^{I^{131}}$.

1 - La mesure prolongée de la radio-activité thyroïdienne, par comptage externe, peut donner une image de l'intensité de la sécrétion thyroïdienne.

En effet, au plus tard à partir du 4ème - 5ème jour après le début de l'épreuve, il s'établit un équilibre entre d'une part la fixation thyroïdienne d'iodure, d'autre part la sécrétion hormonale.

En effet, l'hormone thyroïdienne est dégradée chaque jour et des iodures sont ainsi libérés. Une partie en est excrétée par la voie rénale, l'autre partie reprise par la thyroïde.

La courbe de décroissance est donc bien une image de la sécrétion thyroïdienne.

Dans ces conditions, on peut définir une demi-vie de l'iode I^{131} intra-thyroïdien. La décroissance quotidienne de la radio-activité thyroïdienne est d'environ 15%, correspondant à une demi-vie de 10 à 14 jours.

On trouve peu de mesure de points tardifs dans la littérature. Nous avons déjà signalé les deux aspects de courbe différents signalés par NEIMANN et nous avons vu avec quelles réserves il convenait d'interpréter une image "d'angle de fuite", même précoce.

KALANT calculant le "taux de turnover" (équivalent de la demi-vie) le trouve, chez les rats néphrotiques, nettement supérieur à celui des rats normaux (+ 41%).

Nous avons pu poursuivre les mesures de la radioactivité thyroïdienne chez la plupart des malades étudiés.

2 - L'étude du P.B.I. I3I ou de l'indice de conversion (P.B.I. I3I/ radio-activité totale du plasma) peut donner également une idée de l'importance de la sécrétion d'hormone thyroïdienne.

Tous deux sont élevés précocément chez l'hyperthyroïdien, abaissés chez l'hypothyroïdien.

Au cours du syndrome néphrotique les résultats trouvés sont variés.

Tantôt P.B.I. I3I et indice de conversion sont élevés (6-64-77), tantôt ils ont été trouvés normaux ou même abaissés (109)

On sait d'ailleurs que l'élévation même précoce du P.B.I. I3I peut aussi bien témoigner d'une sécrétion thyroïdienne pathologique que d'une diminution du stock intra-thyroïdien d'iode, par suite des phénomènes de dilution isotopiques analogues à ceux que nous avons déjà rappelés.

C - LA FREQUENCE DU GOITRE

au cours du syndrome néphrotique est difficile à apprécier : nombre d'observations ne font pas état de sa recherche.

Il semble néanmoins être plus fréquent chez les enfants. Il est plus rarement observé chez les adultes. Sa date d'apparition est variable dans l'évolution du syndrome néphrotique.

La fréquence avec laquelle NEIMANN retrouve des goîtres chez ses malades s'explique par la pratique systématique de scintigraphie. Par cette méthode, il a mis 10 fois sur 17 en évidence une hypertrophie diffuse du corps thyroïde. Cliniquement, les hypertrophies étaient beaucoup moins nettes. On sait en effet combien il est difficile cliniquement d'apprécier l'augmentation de volume d'un corps thyroïdal lorsque sa consistance reste molle.

Du point de vue anatomique, seul WOLBACH (131) parle de modifications histologiques : dans les deux cas qu'il rapporte il a constaté une perte de la colloïde, une desquamation et une nécrose de l'épithélium des acini, une augmentation de la vascularisation.

Par contre, RECAUT a pu revoir 10 corps thyroïdes de sujets atteints de syndrome néphrotique et décédés. Ils étaient tous normaux.

NAFFAH, dans sa thèse, rapporte trois examens histologiques thyroïdiens (deux biopsies et un examen post-mortem). La morphologie était chaque fois normale.

L'extrait thyroïdien, comme le lugol, fait diminuer et disparaître ces goîtres (46-77).

D - LA REGULATION HYPOPHYSAIRE DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

L'administration de thyroxine ou d'extrait thyroïdien, freinateur de l'hormone thyro-stimulante (T.S.H.) diminue l'avidité du corps thyroïde pour l'iode. (9I) comme chez le sujet normal. La thyroxine diminue aussi le taux de P.B.I. I27 comme chez le sujet normal témoignant ainsi d'une régulation hypophysaire normale (9I).

La cortisone qui, elle aussi, diminue la sécrétion de T.S.H. diminue l'avidité du corps thyroïde pour l'iode, comme chez le sujet normal (49 - 57 - 109). En fait, le rôle exact de la cortisone sur la fonction thyroïdienne au cours du syndrome néphrotique est difficile à préciser. Elle freine le captage thyroïdien à la fois par action directe thyroïdienne et indirecte hypophysaire (3I). De plus, elle agit sur la sécrétion rénale d'iodure, qu'elle augmente. Enfin, on a signalé qu'elle modifiait les modes de liaison protéiques de la thyroxine plasmatique avant que l'équilibre protéique ne soit rétabli. (92).

Signalons l'observation de Guignard où l'administration de cortisone a coïncidé avec l'apparition d'un goître chez une fille de 11 ans (49).

Pour RASMUSSEN (88) au contraire, l'augmentation du P.B.I. I27 après administration de T.S.H. est le témoin d'une insuffisance hypophysaire relative. Le responsable en serait une carence protéique.

E - EN CE QUI CONCERNE D'EVENTUELS TROUBLES DE L'HORMONOGENESE, nous ne pouvons que signaler le travail de RECAUT qui signale un comportement normal du corps thyroïde après administration d'un antithyroïdien de synthèse, le I Méthyl 2 mercaptomidazole. On observe comme chez le sujet normal une diminution du captage d' I_{131} . L'Administration secondaire de T.S.H. entraîne une chute modérée

du P.B.I. au contraire de l'élévation franche notée chez le sujet normal. Il en conclut que les réserves en hormone de la thyroïde ne sont pas suffisantes, quand le captage d'Iodure a été bloqué, pour permettre à la T.S.H. de faire libérer des protéines iodées (9I).

Il n'a pas, à notre connaissance, été fait d'épreuve au thiocyanate dans le syndrome néphrotique

II - LE DEVENIR DE L'HORMONE THYROÏDIENNE

Chez le sujet normal l'hormone thyroïdienne circulante constituée aux 3/4 par la thyroxine est véhiculée par des protéines spécifiques jusqu'à sa pénétration cellulaire, dont le mécanisme est mal connu.

Le métabolisme intra-cellulaire de l'hormone thyroïdienne est mal connu ; deux faits sont cependant certains :

- I - des réactions de dégradation se produisent dont la conséquence est une diminution, voire une suppression, de l'activité (ROCHE) (IO5).
- 2 - d'autre part les protéines intra-tissulaires semblent exercer vis-à-vis de cette dégradation un effet protecteur (LISSITZKY) (8I).

Une portion très faible de l'hormone thyroïdienne conjuguée dans le foie à l'acide glycuronique, à l'acide sulfurique est éliminée par la bile. Elle est désiodée dans la lumière intestinale.

Quoi qu'il en soit, un des produits les plus importants de dégradation de l'hormone est l'iode. Celui-ci est repris par la thyroïde et éliminé par le rein.

L'élimination rénale de la thyroxine chez le sujet normal est discutée. Nous y reviendrons.

A - L'HORMONE THYROÏDIENNE CIRCULANTE

- I - Chez le sujet normal l'hormone thyroïdienne circulante est constituée pour 75 % par la l-thyroxine (IO4). Les autres thyronines sont des produits mono ou di-iodés. La Tri-iodo-thyronine (T_3) se retrouve elle aussi en très faible proportion.

Les études chromatographiques des produits radio-iodés du plasma ont bien vérifié que la répartition entre les différentes thyronines était bien la même chez le néphrotique et le sujet normal (6-23-77).

De même après injection de thyroxine radio-active la chromatographie des thyronines plasmatiques ne fait pas apparaître de différence avec ce qui est observé chez le sujet normal.

- 2 - Le taux d'hormone circulante est mesuré par le dosage du P.B.I. I27. Celui-ci est constamment abaissé au cours du syndrome néphrotique au-dessous de son taux normal 4 % (6-47-49-77-91-96).

Il s'agit là d'un fait quasi-constamment retrouvé chez l'homme. Par contre les rats néphrotiques de Kalant (64) ont un taux de P.B.I. I27 analogue à celui des rats témoins même lorsque existe une carence alimentaire en iode.

Des critiques ont été faites à cette mesure qui néglige le taux d'hormone libre circulante. On pouvait en effet penser qu'un taux de thyroxine libre normal existait malgré l'abaissement du P.B.I. I27 assurant ainsi un métabolisme périphérique normal (76-77-91).

CHRISTENSEN a pratiqué des mesures du taux de T_4 libre : il est extrêmement faible, de l'ordre de 6×10^{-11} M/ml chez le sujet normal. (15) Il serait augmenté au cours du syndrome néphrotique (16).

En fait, d'une part les méthodes de mesure ne sont pas exemptes de critiques et d'autre part, nous y reviendrons, l'avidité très forte des protéines plasmatiques pour l'hormone thyroïdienne rend peu probable cette hypothèse. Il ne faudrait cependant pas pour autant nier l'existence d'hormone thyroïdienne libre. Il existe de nombreuses raisons de penser au contraire qu'elle existe et qu'elle joue un rôle physiologique capital, en particulier au moment du passage de l'hormone du milieu extra-cellulaire au milieu cellulaire.

- 3 - Le capital extra-thyroïdien d'hormone thyroïdienne, ou mieux l'espace iodé hormonal, a pu être étudié grâce à l'injection de thyroxine marquée.

Chez le sujet normal, l'espace T₄ est 15 % du poids du corps, soit environ 10 litres, c'est-à-dire, plus que le secteur vasculaire, moins que le secteur extra-cellulaire. Chez le néphrotique, l'espace thyroxine est diminué surtout si on l'exprime en pourcentage du poids du corps (47-88). Si bien qu'il existe au cours du syndrome néphrotique non seulement une diminution du taux d'hormone circulante mais de plus une diminution du capital extra-thyroïdien d'iode organique.

- 4 - Le transport des hormones thyroïdiennes par les protéines plasmatiques est perturbé au cours du syndrome néphrotique. (4-5-17-41-53-64-96-122).

Normalement, nous l'avons vu, la thyroxine plasmatique est liée par une très forte réaction aux protéines, réaction qui demeure cependant réversible.

a - Les protéines de transport

Bien que les résultats soient extrêmement variables selon la méthode utilisée, on peut considérer que trois protéines différentes au moins fixent normalement la thyroxine :

α - la "thyroxin binding globulin" (T.B.G.) a été la première découverte (GORDON) (48).

En électrophorèse sur papier, quel que soit le tampon, elle migre dans une zone située entre les α_1 et les α_2 globulines.

En gel d'amidon, elle migre au niveau de la bande IV de Blumberg et Robbins, juste en arrière de l'albumine (II).

Son comportement électrophorétique à Ph 4,5 (97), son altération par la neuramidinase bactérienne (102) font penser qu'il s'agit d'une glycoprotéine. Elle est retrouvée dans la fraction IV - 6 de Cohn. Sa constante de sédimentation est $S_{20} = 3,5$ (84).

La quantité de T.B.G. présente dans le plasma normal a pu être appréciée par ROBBINS (100-119). Il s'agit en fait d'une mesure indirecte basée sur sa capacité de fixation qui est de 0,20 μ g. de thyroxine par ml de sérum, c'est-à-dire qu'à l'état physiologique un tiers des lieux de fixation de cette protéine est occupé. En fait, l'étude de la thyroxine liée à la T.B.G., à différentes concentrations de thyroxine, montre que la fixation passe par un maximum pour décroître secondairement (62).

La T.B.G. n'est pas une protéine indispensable puisque certains sujets normaux par ailleurs en sont dépourvus (61 - 118).

8 - En électrophorèse sur papier, pourvu que le tampon ne soit pas le véronal (3-54-60), on retrouve dans la zone des pré-albumines un pic radio-actif.

La protéine ainsi reconnue est le "thyroxin binding prealbumin" (T.B.P.A.) En électrophorèse en gel d'amidon, elle correspond à la bande I de Blumberg et Robbins, située en avant de l'albumine.

RICH (93) et ALLISON (1) trouvent, par cette méthode, que la plus grande partie de la thyroxine se trouve localisée à ce niveau.

Pour INGBAR, la T.B.P.A. est capable de fixer 1,2 de thyroxine par ml. de sérum CHRISTENSEN avance que son rôle physiologique demande à être discuté (17).

μ - le rôle de l'albumine dans le transport de T₄ est sûrement capital quantitativement : jusqu'à des concentrations de 10 μg./ml. Ses capacités de fixation ne sont pas saturées. (61).

Cependant, normalement, elle ne fixe pas beaucoup de thyroxine.

En électrophorèse gel d'amidon deux taches radio-actives sont retrouvées au niveau de la zone de migration de l'albumine : l'une à la frontière antérieure (Bande II de Blumberg et Robbins) et une à la partie postérieure (bande III.)

δ - Enfin, il faut citer la pré-albumine de Schultze (Tata) dont le rôle paraît complexe. (120).

η - L'électrophorèse en gel d'amidon fait apparaître une nouvelle protéine (bande III de Blumberg et Robbins) dont la nature et le rôle sont encore mal connus.

Quoi qu'il en soit l'existence des deux bandes II et III, toutes deux localisées au niveau de l'albumine, vient affirmer le caractère hétérogène de celle-ci au moins quant à la fixation de thyroxine.

Hamolsky a montré grâce à l'électrophorèse bidimensionnelle qu'une portion de la radio-activité trouvée au niveau de l'Albumine en gel d'amidon provenait de la Radio-activité retrouvée au niveau de la T.B.G. sur papier (56).

Pour Penlik et coll. (81) l'albumine migre, en gel d'amidon en deux groupes de taches. Le groupe I correspond à l'albumine proprement dit et est absent chez le néphrotique. Le groupe II migre en arrière de l'albumine ; il est retrouvé chez le néphrotique. Seul, le groupe I existe dans les urines du néphrotique.

- Après immuno-électrophorèse la Radio-thyroxine est retrouvée au niveau de 3 lipoprotéines α_2 de migration lente, α_1 de migration rapide et une lipoalbumine (19).

b - L'affinité de la thyroxine pour chacune de ces protéines est différente.

La T.B.G. a la constante d'association la plus forte à ph 7,35 (INGBAR). La fixation de la thyroxine sur cette protéine est hautement spécifique puisque des modifications mêmes minimes de la formule de la thyroxine diminuent la liaison.

La tri-iodo-thyronine (T 3) a une affinité pour T.B.G. égale au tiers de celle de la T 4 (98 - 117).

De même l'affinité de la T.B.P.A. est plus grande pour T 4 que pour T 3 (120 -) mais la spécificité vis-à-vis des dérivés de T 3 et T 4 n'est pas aussi étroite (117).

Par contre l'albumine fixe T 3 et T 4 avec la même intensité (120).

c - On connaît en pathologie des anomalies du transport des hormones thyroïdiennes. La capacité de fixation de la T.B.G. est exagérée :

- au cours de la grossesse (24).
- après administration d'oestrogène (62)

elle diminue après administration d'androgènes (39).

La capacité de fixation de T.B.P.A. est diminuée dans des circonstances aussi diverses que les maladies infectieuses, les suites opératoires ou l'infarctus du myocarde etc....(62-94).

Au cours de l'hyperthyroïdie, comme lors de l'hypothyroïdie, la capacité de fixation de la T.B.G. est normale, mais les réserves de fixation sont diminuées dans le premier cas, augmentées dans le second.

d - Au cours du syndrome néphrotique les protéines normalement présentes sont retrouvées mais une répartition différente de la thyroxine a été notée.

CRUCHAUD (5) signale que la capacité totale de fixation de la T.B.G. est diminuée. Il existerait un transporteur secondaire absent chez le sujet normal, qui migre au niveau des β globulines. Il y a peu de fixation de la thyroxine dans la zone des albumines.

FIASCHI (41) à propos de 7 malades note que la bande pré-albumine retrouvée chez le sujet normal et l'hyperthyroïdien était modifiée : 3 fois elle était faible, 4 fois elle manquait totalement. Cette protéine migrant au niveau des pré-albumine et fixatrice de thyroxine est, pour lui, une muco-protéine diminuée au cours du syndrome néphrotique (2).

ROBBINS étudie in vitro le sérum de 11 néphrotiques (101). Les résultats sont variables suivant la quantité de thyroxine ajoutée au milieu d'incubation :

- A basse concentration de thyroxine (inférieure à 0,2 γ de T 4 par ml.) la thyroxine se fixe au niveau de la pré-albumine de façon normale, voire exagérée.

La fixation au niveau de la zone inter α est analogue à celle des sujets normaux.

Par contre, la fixation au niveau de l'albumine est exagérée.

- A concentration de thyroxine plus élevée, on ne note pas de fixation au niveau de la zone pré-albumine.

La zone "inter α globuline" est retrouvée mais l'importance de la fixation de la thyroxine à son niveau est variable ; d'une façon générale, elle y est d'autant plus faible que le taux d'albumine est plus élevé.

Si, d'ailleurs, on ajoute de l'albumine au milieu d'incubation, le pic radio-actif localisé entre les α_1 et α_2 globulines (T.B.G.) se déplace vers l'albumine.

Par ultra-centrifugation ROBBINS a montré que la T.B.G. du néphrotique était la même que celle du sujet normal (520 = 3,6).

Il existerait peut-être une macro-globuline fixatrice de thyroxine (5% de la T 4 présente). Cette macro-globuline est absente du plasma normal.

RASMUSSEN note la présence de T.B.G. dans le liquide d'ascite (88).

La T.B.P.A. a été retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien en plus grande abondance que chez le sujet normal (102).

RECANT (91) note lui aussi une localisation prédominante de la thyroxine au niveau de la T.B.G. Mais pour lui cet aspect est pathologique puisque, toujours selon RECANT, la fixation de la T 4 se fait chez le sujet normal principalement au niveau de l'albumine.

Au contraire de ROBBINS, il ne trouve pas que l'adjonction d'albumine au milieu d'incubation modifie cet aspect pathologique.

Par contre, l'administration par voie générale de corticoïdes entraîne une répartition normale de la thyroxine sur les différentes protéines vectrices avant même que les différentes protéines plasmatiques soient revenues à un taux normal.

KALANT (64) signale des localisations de la thyroxine analogues à celles du sujet témoin (T.B.G. et albumine). Il n'a pas mesuré la capacité de fixation.

L'absence de T.B.P.A. s'explique par la nature du tampon utilisé (véronal) qui ne permet pas la séparation de cette protéine (INGBAR)

La discordance des résultats s'explique en partie par la diversité des méthodes employées. Un certain nombre de faits sont cependant constamment retrouvés. Chez le néphrotique, malgré l'hypo-albuminémie, la fixation de T 4 sur l'albumine demeure possible ; la T.B.G. est de constitution normale ; elle est toujours retrouvée chez le néphrotique ; sa capacité de fixation a été trouvée diminuée (22) ou normale (101-102). De même, pour la capacité de fixation de la T.B.P.A. Quoi qu'il en soit dans la majorité des cas, il a été trouvé une répartition anormale de la T 4 sur les protéines sériques. Dans l'ensemble la capacité totale de fixation de la T 4 est diminuée.

B - ELIMINATION URINAIRE D'HORMONE THYROÏDIENNE

- 1 - Connaissant la liaison étroite entre l'hormone thyroïdienne circulante et les protéines plasmatiques, il est a priori tentant d'envisager que la diminution du P.B.I. I27 est due à une perte hormonale urinaire entraînée par la protéinurie.

Les études menées grâce au radio-iode ont montré :

a - Après administration d'iode I31, la radio-activité urinaire est normale ou abaissée (6-23-77) mais une partie de cette activité est portée par l'iode liée aux protéines (6-23-64-77-109). Parfois l'élimination de cet iode I31 lié aux protéines est retardée, son maximum se situant vers le 4ème 5ème jours (128).

b - Après injection de thyroxine marquée, la radio-activité urinaire est augmentée (22-88) ou parfois normale (64). Mais de toute façon une partie fixe de la radio-activité est constituée par de la T₄ alors que chez le sujet normal la quasi totalité de l'halogène est éliminée à l'état de l'iodure.

c - La réalité, sinon l'importance exacte de la perte hormonale, paraît donc établie. Cependant, certains avaient signalé l'existence d'une déperdition rénale d'hormone thyroïdienne chez le sujet normal (73-83-91-102) ou l'hyperthyroïdien (86).

La quantité ainsi perdue était de l'ordre de 16 à 48 μ g d'iode par 24 heures (83).

Cette élimination urinaire d'iode hormonal est à rapprocher, pour ROBBINS de la protéinurie physiologique.

Au cours du syndrome néphrotique, RECANI note que plus le taux de P.B.I. I27 plasmatique augmente, plus la quantité de P.B.I. I27 urinaire augmente elle aussi.

De même KALANT note qu'il existe une relation constante entre la quantité de protéine éliminée par 24 heures et la perte hormonale. Ceci est particulièrement net lorsque la protéinurie dépasse 300 mg/kg/jour (chez les rats).

Enfin, le rapport $\frac{\text{Iode protidique}}{\text{protéine}}$ est plus élevé dans les urines que dans le plasma. (91).

2 - Du point de vue qualitatif, l'hormone thyroïdienne urinaire est constituée en majeure partie de thyroxine (6-23-77). Il a parfois été retrouvé de la T 3 en proportion notable (20% de l'hormone urinaire) (77). On s'explique mal cette anomalie : en effet, il n'existait pas dans le plasma des sujets examinés une quantité exagérée de T.3. On sait d'autre part qu'il n'a pas été possible de démontrer que le rein pouvait assurer une transformation de T 4 en T 3 (32). De même l'albumine marquée à l'I 131 n'est pas désiodée lors du passage rénal (20). Par contre la DIT serait en partie désiodée (69).

3 - Il existe dans les urines du néphrotique des protéines capable de fixer T 4.

- La T.B.G. a été retrouvée dans les urines du néphrotique (22-88-91-101) . Elle fixe la majeure partie de la thyroxine.

- L'albumine bien qu'éliminée de façon massive au cours du syndrome néphrotique fixe la thyroxine de façon plus accessoire, sauf aux hautes concentrations de thyroxine (101).

- Nous n'avons pas trouvé mention d'élimination de T.B.P.A. dans les urines.

Ces faits ne manquent pas d'étonner, comme le souligne RECANI (92) :

On pouvait en effet s'attendre à une fixation quasi exclusive de la thyroxine sur l'albumine. Non seulement parce que l'albumine est éliminée de façon prépondérante, mais aussi parce que la majorité des auteurs signale

un taux voisin de la normale, ou modérément abaissé de T.B.G. plasmatique.

On est donc obligé d'admettre une perte urinaire de T.B.G. entraînant avec elle la thyroxine qui lui est attachée.

ROBBINS confirme cette manière de voir (101) puisque l'adjonction d'albumine au milieu d'incubation T 4 - urines - entraîne, comme dans le plasma (cf supra) une nouvelle répartition de la radio-activité avec, en particulier, l'apparition d'un pic au-niveau des albumines.

En résumé, au cours du syndrome néphrotique, la T.B.G. éliminée de façon nette entraîne avec elle une quantité d'hormone dont il est difficile d'apprécier l'importance mais qui est surement pathologique. Les arguments que nous avons vu avancer pour prouver que la perte hormonale n'est que peu exagérée au cours du syndrome néphrotique prêtent à discussion.

En effet, d'une part la thyroxine marquée est éliminée de façon beaucoup plus importante que chez le sujet normal, d'autre part, après administration d'iode I31 la fraction de la radio-activité liée aux protéines est toujours importante, parfois plus que dans le plasma (91).

Enfin, il est bien clair qu'une élimination même "normale" d'iode protidique urinaire ne peut être considérée que comme pathologique chez un sujet dont le taux d'hormone circulante est abaissé.

Ainsi, malgré les résultats en apparence paradoxaux qu'il rapporte, RECANI (92) pense qu'il existe une déperdition hormonale urinaire au cours du syndrome néphrotique mais que celle-ci n'explique peut-être pas entièrement les autres anomalies.

C - L'ELIMINATION FECALE D'HORMONE THYROIDIENNE

On sait que chez le sujet normal la T 4 est électivement concentrée au niveau du foie et ce d'autant que le taux de T 4 circulant est plus élevé (74). La bile évacue en règle les dérivés de T 4 synthétisés au niveau du foie par

désiodation, conjugaison (acide glycuronique), oxydation. Une réabsorption intestinale se produit mais elle n'est pas totale et une faible portion est éliminée sous forme d'iode organique. 10 à 15% de l'iode dégradé chaque jour seraient éliminés par cette voie (9) soit 20 % d'iode (125)

L'exploration par la T 4 marquée a permis à CRUCHAUD de noter une élimination fécale qu'il considère comme exagérée (22).

De même RASMUSSEN trouve une élimination fécale exagérée - 12 à 26% de la dose sont retrouvées. Chez le sujet normal, la perte fécale n'excéderait pas 10 à 12% (88).

En fait, il faut bien reconnaître que , compte tenu de la complexité des phénomènes dans le tube digestif, le caractère incomplet de telles explorations est évident. En particulier, elles ne rendent pas compte de l'importance possible des phénomènes de réabsorption de l'iodure ou de produits de dégradation de l'hormone.

Enfin, si elles sont un moyen d'étude du devenir de l'halogène, elles ne renseignent pas sur celui du support protéique.

III - L'UTILISATION PERIPHERIQUE DE L'HORMONE THYROIDIENNE AU COURS DU SYNDROME NEPHROTIQUE

A - De façon très schématique on peut distinguer plusieurs façons de juger de l'utilisation périphérique de l'hormone thyroïdienne.

- 1 - L'examen clinique fournit des renseignements capitaux qui doivent faire discuter tout signe biologique en contradiction avec lui. A part les observations d'EPSTEIN qui ne sont pas définitivement démonstratives, nous avons pu retrouver trois autres observations où un syndrome néphrotique survenait dans le cours d'observation d'un myxoedème (34-58-70) Cependant, dans la majorité des autres cas rapportés, qu'il n'est pas fait mention de signes cliniques d'hyperthyroïdie.

2 - Le métabolisme de base a été trouvé augmenté au cours du syndrome néphrotique (26-30-35) mais il peut aussi y être diminué (76). De toutes façons, il faut interpréter avec réserve les mesures de surface corporelle chez des malades oedémateux dont le poids réel ne correspond plus aux normes utilisées par les laboratoires.

3 - Plus intéressante est l'étude du catabolisme de l'hormone thyroïdienne grâce à l'étude de la T⁴ marquée.

La demi-vie de la thyroxine circulante est diminuée au cours du syndrome néphrotique (2,5 jours au lieu de 7,5 jours (23) 4,2 jours au lieu de 7 (88).

DE GENNES (47) note au contraire chez le malade qu'il a étudié une augmentation de la demi-vie de la T⁴ mais il est possible qu'existe dans le cas du malade qu'il rapporte une insuffisance rénale.

(Il est bien entendu que l'élimination urinaire ne saurait être la cause de cette diminution de la demi-vie de la T⁴ marquée).

En effet, la quantité totale d'iode organique dégradée chaque jour est diminuée. Les taux trouvés sont analogues à ceux des hypopituitariens ; 16,6 à 29,8 % d'iode par 24 heures (88) ; 15,4 % (47).

Mais la diminution du pool extra-thyroïdien d'iode organique (cf supra) fait que le taux de turnover de la thyroxine est normal, voire augmenté au cours du syndrome néphrotique.

Tout se passant alors comme si l'organisme s'adaptait de façon convenable (puisque'il y a euthyroïdie) à des taux d'hormone cependant diminuées.

4 - Quant à la mise en évidence de l'action directe des hormones thyroïdiennes, elle n'a pas été pratiquée dans le syndrome néphrotique.

On sait qu'elle nécessite l'étude in vitro de la respiration (consommation d'O₂) de coupes tissulaires prélevées 12 heures après l'administration d'hormone par voie générale (107).

B - Il est en fait difficile d'aller beaucoup plus avant dans la connaissance du mode d'action de la thyroxine à l'intérieur de la cellule. Il est cependant une étape du métabolisme sur laquelle on peut avoir des notions plus précises : la pénétration cellulaire de l'hormone thyroïdienne.

1 - On peut en effet concevoir la dégradation hormonale comme un processus en deux étapes dont la première est le transfert du milieu extra-cellulaire au milieu cellulaire et la seconde la dégradation proprement dite de l'hormone.

La première étape est largement conditionnée par les inter-actions protéine - hormone du milieu extra-cellulaire pourvu que le taux de dégradation intra-cellulaire demeure constant.

Ainsi, si cette dernière condition est réalisée, chaque fois que le taux d'hormone, ou la quantité de protéine circulante vectrice d'hormone (ou leur qualité) est modifiée, il en résulte non seulement une modification de l'espace T₄ extra-cellulaire, mais encore une modification du taux de pénétration intra-cellulaire de l'hormone thyroïdienne (62).

2 - Aussi l'étude des protéines de transport de l'hormone thyroïdienne fournit-elle un moyen indirect mais cependant convenable de l'étude du métabolisme intra-cellulaire de la thyroxine.

De fait, chaque fois que le taux de T.B.G. est augmenté comme cela peut être réalisé par perfusion de la fraction IV/6 de Cohn ou par administration d'oestrogènes ou encore au cours de la grossesse, l'espace thyroïdienne se trouve diminué, le taux de la P.B.I. augmenté, le taux de dégradation périphérique diminue.

In vitro (INGBAR), si on considère un milieu où se trouvent en présence d'une part une suspension cellulaire, d'autre part une phase liquide contenant de la thyroxine, on constate après adjonction de fraction IV/6 de Cohn une sortie de la thyroxine des cellules vers le milieu d'incubation (59-62).

Inversement, lorsque le taux de T.B.G. est diminué par administration d'androgène par exemple on note une diminution du taux de P.B.I. I27 plasmatique. Le taux de Turnover de la thyroxine est augmenté, cependant que son espace de diffusion est lui-même augmenté (39). Des anomalies semblables ont été notées chez des sujets congénitalement dépourvus de T.B.G.

Dans tous ces cas cependant la dégradation quotidienne de T 4 demeure normale, si on l'exprime en fonction du taux de PBI I27.

- 3 - En fait, plus que la capacité de fixation des protéines circulantes, qu'INGBAR estime presque illimitée en raison des possibilités de fixation sur l'albumine, le rôle de chacune des protéines apparaît comme fondamental.

C'est ainsi qu'INGBAR pense que l'albumine n'est qu'un transporteur "secondaire" avec lequel la thyroxine contracte des liaisons plus facilement dissociables. Aussi la thyroxine qui lui est liée est-elle plus aisément disponible.

On connaît des états où la capacité de fixation de T.B.P.A. est diminuée (cf supra). La pénétration cellulaire d'hormone est alors facilitée. Il en est ainsi dans l'hyperthyroïdie (INGBAR).

- 4 - Aussi certains auteurs (ROBBINS-INGBAR) qui pensent que la capacité de fixation de la thyroxine par la T.B.G. est diminuée au cours du syndrome néphrotique, raisonnant par analogie, expliquent l'euthyroïdie du syndrome néphrotique par une pénétration cellulaire de la thyroxine facilitée. Et ceci malgré le taux abaissé d'hormone circulante (REICANT-RIGGS).

L'abaissement du taux de T.B.P.A. plasmatique pourrait jouer également dans le même sens.

- 5 - De fait, il existe un test en clinique qui apprécie la pénétration cellulaire d'hormone thyroïdienne (HAMOLSKY).

On mesure, in vitro, le taux de pénétration dans les globules rouges de T3 marquée.

Ainsi au cours de la grossesse normale, de l'hypothyroïdie (ou rappelons la capacité résiduelle de fixation de la thyroxine par les protéines plasmatiques est augmentée) la pénétration globulaire de la T₃ est diminuée.

Au contraire, la pénétration globulaire est augmentée dans les hyperthyroïdies et dans le syndrome néphrotique (53).

On semble donc là trouver une confirmation du rôle des modifications de l'équilibre protidique sur la pénétration cellulaire de thyroxine au cours du syndrome néphrotique.

C - Ainsi des constatations diverses et aussi variables ont été faites au cours de l'étude du fonctionnement thyroïdien au cours du syndrome néphrotique.

On peut cependant considérer que trois points au moins paraissent établis :

- diminution du taux de l'hormone circulante objectivée par un abaissement du P..B.I. I27
- fixation le plus souvent exagérée de l'iode I3I par le corps thyroïde
- Il n'existe habituellement pas de signe clinique de dysthyroïdie. La constatation occasionnelle d'un goître ne pouvant être considérée comme témoin d'une hypo ou d'une hyperthyroïdie.

1 - Pour beaucoup la baisse du taux de P.B.I. I27 est en rapport direct avec la perte hormonale urinaire.

Il faut cependant reconnaître que l'importance exacte (et donc le rôle précis) de l'"hormonurie" est difficile à apprécier. Nous avons même vu que certains auteurs pensaient que l'élimination de T₄ chez le néphrotique n'était guère différente de celle du sujet normal.

On peut de même s'étonner que le taux de T.B.G. Plasmatique (évalué d'après sa capacité de fixation) n'ait pas été trouvé constamment diminué malgré son élimination urinaire importante reconnue par tous.

Aussi différentes hypothèses ont-elles été formulées :

a - Diminution "relative" de la sécrétion thyroïdienne incapable de corriger l'abaissement du taux d'hormone circulante. En principe un défaut de stimulation hypophysaire pourrait l'expliquer. Nous y reviendrons.

b - Déperdition exagérée d'hormone par une autre voie, en particulier fécale. Les résultats fournis ne sont pas entièrement convaincants.

De plus, les expériences menées avec la T₄ marquée explorent plus l'iode radio-actif, qui marque la molécule, que la portion protéique de la thyroxine.

Il est bien clair que devraient être étudiées les possibilités de suivre l'élimination de la thyroxine ou de ses dérivés hépatiques par la bile. De même devrait être envisagée la possibilité d'une sécrétion intestinale des protéines fixatrices de thyroxine.

Dans tous les cas, il faudrait tenir compte d'une séparation, dans la lumière intestinale, de l'iode et des molécules auxquelles il se trouve fixé et de sa réabsorption secondaire (si l'iode est utilisé comme traceur.)

2 - La fixation exagérée d'iode I¹³¹ par le corps thyroïde est généralement rapportée à la diminution du taux d'hormone circulant qui stimule l'hypophyse. Celle-ci en retour accroît l'activité du corps thyroïde.

De fait, nous avons vu que la thyroxine, comme la cortisone, demeuraient capables de freiner la sécrétion hypophysaire (comme chez le sujet normal). L'existence d'un goître est, lorsqu'il existe, le témoin d'une sécrétion hypophysaire exagérée.

En fait, ce schéma demande à être tempéré :

- RECANAT a montré que la T.S.H. (thyreo-stimuline hypophysaire) demeurait capable de stimuler la thyroïde, témoignant ainsi de ce que la thyroïde ne fonctionnait pas au maximum de ses possibilités comme on aurait pu s'y attendre en raison de l'abaissement de P.B.I. I¹²⁷. Au

moins peut-on être certain que la thyroïde répond normalement à la stimulation hypophysaire.

- Le maximum de fixation de l'iode ^{131}I n'est pas toujours élevé (36-77-91) . La clearance thyroïdienne de l'iode a été trouvée normale (88). D'autre part, la fixation dessine secondairement tantôt un plateau, tantôt un angle de fuite (77).

Aussi peut-on se demander si dans ces cas, en discordance de la règle générale il a pu être tenu compte de troubles éventuels du métabolisme des iodures. On connaît en effet nombre de cas (38-65-86-115) où l'existence d'une fixation thyroïdienne élevée ne témoigne pas d'une hyperthyroïdie.

Dans tous les cas où existe un "angle de fuite" (77), c'est sûrement une telle hypothèse qu'il faut envisager puisque l'état clinique n'est pas celui d'une hyperthyroïdie.

En résumé , il n'apparaît pas possible d'affirmer qu'il existe une hyperthyroïdie au cours du syndrome néphrotique. La question reste posée de savoir si la sécrétion hormonale se trouve à un niveau plus élevé que chez le sujet normal.

- 3 - Quoi qu'il en soit, il n'existe pas de signes cliniques d'hypo ou d'hyperthyroïdie, c'est dire que les besoins périphériques en hormone thyroïdienne sont normalement couverts.

Deux explications ont été proposées :

- a - une augmentation du taux de thyroxine libre expliquerait bien ce fait, mais ceci paraît bien improbable après ce que nous avons vu de la capacité de fixation totale de la thyroxine par le plasma.

Il faudrait en effet admettre que le taux de protéides sanguins est tellement abaissé que toute la thyroxine circulante (pourtant diminuée) ne puisse être fixée. Or , nous avons vu que 10% (au moins) de thyroxine était fixé sur l'albumine de 1 ml de sérum. Il suffit donc de quantités infimes d'albumine pour que 1 $\%$ d'iode hormonal soit lié aux protéines.

Tant que des mesures directes du taux de T 4 libre du plasma ne pourront être commodément pratiquées cette hypothèse ne pourra être vérifiée. De toutes façons connaissant la capacité de fixation élevée de l'albumine on comprend mal pourquoi la thyroxine ne pourrait y être fixée.

De plus , en électrophorèse, la thyroxine rajoutée au plasma migre avec les protéines : ce qui prouve que les capacités de fixation de celle-ci ne sont pas suffisamment diminuées pour que le taux de T 4 libre en soit augmenté.

b - Plus intéressante est l'hypothèse d'une pénétration cellulaire facilitée de l'hormone du fait de la diminution de la capacité totale de fixation, et de l'avidité de fixation de l'hormone thyroïdienne par les protéines circulantes.

Cette distinction se justifie dans l'ignorance où l'on est de la façon dont la T₄ est délivrée à la cellule.

Pour certains , la T 4 libre représente l'intermédiaire indispensable (selon la loi d'équilibre) entre protéines vectrices intra-extra cellulaires. On peut aussi imaginer que les protéines vectrices ne "lâchent" l'hormone que lorsque un contact étroit est établi avec les protéines tissulaires.

d - Dans tous les cas il reste à expliquer qu'un organisme en équilibre biologique est capable de supporter le plus souvent sans dommage l'apport exagéré que constituent les doses massives d'extrait thyroïdien.

Sans avoir la prétention de répondre à toutes ces questions, nous avons tenté d'étudier le fonctionnement thyroïdien en employant les méthodes classiques d'exploration par l'iode I¹³¹ espérant ainsi nous placer au mieux dans les conditions physiologiques et en profitant de ce que les possibilités techniques actuelles permettaient une exploration prolongée de la radio-activité fécale, urinaire et thyroïdienne. L'étude des formes de transport plasmatique constituait un moyen supplémentaire de préciser quelles étaient les conséquences sur le fonctionnement thyroïdien des désordres biologiques observés au cours du syndrome néphrotique.

OBSERVATIONS

Pour chacun de nos malades les moyens d'étude ont comporté :

I - UNE ETUDE BIOLOGIQUE DU SYNDROME NEPHROTIQUE

Le dosage du cholestérol, des lipides, la détermination du taux de protides sanguins et de leur répartition dans les différentes fractions retrouvées en électrophorèse sur papier. Une électrophorèse des protéines urinaires a pu être faite pour chacun d'eux.

Quelques uns ont eu une étude immuno-électrophorétique et de leur sérum et de leurs urines.

L'étude de la fonction rénale a été menée par les moyens habituels (cléarence du manitol, de l'acide para-amino-hippurique, de l'urée, élimination de la P.S.P.).

Chez tous a été pratiquée une recherche des cellules L.E. ; une épreuve au rouge congo .

Tous nos malades ont eu une biopsie rénale.

II - L'EXPLORATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE A ETE REALISEE

- 1 - Par la mesure de la fixation thyroïdienne après, le plus souvent, ingestion d'une dose de 700 à 800 μ cd d'iode 131 I; une fois après injection intra-veineuse (dose plus faible).

La fixation au niveau de la région cervicale a été mesurée à intervalles réguliers après l'administration de la dose pendant une durée aussi longue que possible grâce à un compteur de Geiger-Muller avec centreur lumineux

à 40 cms du cou, après soustraction de la radio-activité circulante (mesurée au niveau du genou).

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la dose ingérée, compte tenu de la décroissance de l'isotope.

Dans le cas de l'administration intra-veineuse la mesure a été faite au cristal à scintillation.

Les taux moyens observés dans le laboratoire sont de (I26) :

- à la 6ème heure de 37%
- à la 24ème heure de 48%

2 - La radio-activité sanguine a été étudiée après recueil sur héparine. On a mesuré :

a - la radio-activité des hématies et du plasma de façon séparée au compteur puits (cristal à scintillation d' ^{22}Na activé par le Thallium).

Les taux habituels du rapport radio-activité-hématies/radio-activité-plasma observés dans le laboratoire sont chez les sujets normaux : de 0,5 à la 24ème heure et légèrement plus bas à la 48ème heure.

b - La mesure de P.B.I. I31 a été réalisée après passage sur colonne selon BLANQUET (10).

Le taux normal est entre 10 à 40% à la 24ème heure.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la dose par litre.

3 - Dans les urines on a utilisé soit le passage sur colonnes, soit la précipitation par acide trichloracétique (T.C.A.) pour mesurer la radio-activité de l'iode protidique. Dans le cas des mesures après précipitations par le T.C.A., la radio-activité de l'iode protidique est obtenue par soustraction après mesure de la radio-activité du surnageant.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la dose éliminée par 24 heures.

Les chiffres ne sont pas absolument concordants : la méthode T.C.A. donne des chiffres de P.B.I. I31 plus élevés que par passage sur colonne.

4 - Dans les fécès la radio-activité a été mesurée après que les selles aient été homogénéisées et ramenées par adjonction d'eau à un volume constant.

Le bocal déposé sur un cristal à scintillation étant mesuré par rapport à un étalon fourni par une quantité d'iode I3I connue, toujours la même (0,24 μ c) dans le même volume d'eau.

5 - La mesure de la radio-activité salivaire a été réalisée au compteur-puits cristal à scintillation : (Na activité au thallium).

III - L'ETUDE DES PROTEINES DE TRANSPORT A ETE REALISEE IN VITRO APRES INCUBATION PUIS ELECTROPHORESE

1 - L'incubation comme l'indique ROBBINS (99) :

0,02 γ de thyroxine préalablement séchée sous vide (Radiochemical Center Amersham England) était ajoutée à un cc de sérum.

La thyroxine avant chaque essai est chromatographiée sur papier (ROCHE (106)) elle a été trouvée à 95% pure.

Chaque fois que le taux d'iodure atteignait 10% la thyroxine n'a pas été utilisée.

L'incubation était réalisée pendant 15 heures à 5° (Blumberg - Farer-Rall (12)).

2 - L'électrophorèse a été réalisée selon deux méthodes :

a - Electrophorèse sur papier, tampon carbonate d'ammonium (Beierwaltes)(5)

0,1 M de CO_3NH_4 à pH 8,6 par dégagement de CO_2 .

Papier Whatmann 3 MM

150 volts. 1 mA/cm

26 cm de papier de large

16 à 18 heures

La coloration est réalisée avec le bleu de bromophénol..

La mesure de la radio-activité est effectuée soit après auto-radiographie et mesure de la radio-activité des taches au compteur-puits, soit après déroulement et enregistrement au Geiger-Muller.

Dans ces conditions, il apparait en règle trois tache radio-actives :

- l'une principale entre la zone de migration des α_1 et des α_2 globulines. A ce niveau la coloration ne met pas de tache protéinique en évidence.
- une autre située au niveau de la zone de migration des préalbumines
- une autre enfin au niveau de la tache de l'albumine.

b - L'électrophorèse en gel d'amidon selon SMITHIES (111)

Electrophorèse en tampon borate pH 8,6, pendant 6 heures.

Le gel est alors coupé selon l'épaisseur :

- une moitié est colorée par l'amido-schwartz
- l'autre moitié sert à la mesure de la radio-activité.

1 - le gel est coupé 1/2 cm par 1/2 cm : chaque fragment est mesuré au compteur-puits.

La comparaison entre cette mesure et les taches obtenues après coloration est délicate en raison du rétrécissement dû à la coloration : environ 15%.

2 - et des autoradiographies sont faites contre film Kodirex Kodak sans écran.

Dans ces conditions, il apparait en règle 4 taches de radio-activité :

- l'une en avant de l'albumine au niveau des préalbumines, zone I
- la seconde à la frontière antérieure de l'albumine, zone II
- la troisième correspond à la partie postérieure de l'albumine, zone III
- la quatrième est dans la zone des post-albumines, zone IV.

CAR.

Jeune garçon de 12 ans, hospitalisé au cinquième mois de l'évolution d'un syndrome néphrotique installé au décours d'angines à répétition.

Il existe des oedèmes importants généralisés. L'examen clinique est par ailleurs normal.

A noter dans les antécédents un asthme traité par désensibilisation.

Il n'y a pas de déficit de la fonction rénale.

La biopsie rénale a montré "des altérations glomérulaires caractérisées par des anomalies des cellules épithéliales du flocculus, une hypertrophie des appareils juxta-glomérulaires et du tissu inter-capillaire".

Le jeune âge du malade fait volontairement limiter la dose traceuse à 8 μ c d'iode radio-actif administrée per os.

On s'est ainsi privé de la possibilité d'explorer la radio-activité plasmatique et celle des fécès.

Fixation thyroïdienne :

A la 6ème heure la radio-activité est déjà de 32% de la dose ingérée.

A la 48è heure, 83% de la radio-activité sont retrouvés au niveau de la région cervicale.

Les mesures n'ont pas été poursuivies au-delà.

Dans les urines

Le fait principal est la prolongation de l'élimination de la radio-activité :

Le 5ème jour 2,3% de la dose sont encore éliminés.

Ceci est vraisemblablement dû à une forte élimination hormonale qui est, le 1er et le deuxième jour, de 50% de la radio-activité urinaire totale.

L'iodurie totale est de 42 μ /jour donc faible. On peut donc penser que 21 μ d'iode hormonal sont éliminés quotidiennement.

Dans le plasma, l'iodémie totale est de 3,5 μ % donc abaissée.

Au total :

Syndrome néphrotique typique remarquable par l'importance de la fixation thyroïdienne et celle de l'élimination urinaire hormonale.

Il faut signaler qu'une tentative ultérieure de traitement par ACTH et cortisone s'est révélée inefficace.

TEST IN VITRO

Plasma :

- L'électrophorèse sur papier montre une localisation maxima au niveau de la zone inter $\alpha_1 - \alpha_2$ (75%). Une bande de radio-activité est retrouvée au niveau de la zone d'albumine (18%) et accessoirement au niveau des préalbumines 7%.

- En gel d'amidon : le maximum de la radio-activité se localise au niveau des bandes III et IV. On note une discrète localisation au niveau de la zone préalbumine.

Urines :

- L'électrophorèse sur papier montre une localisation prédominante de la radio-activité au niveau de la zone inter α ((67%) ; 30% sont retrouvés au niveau de la zone albumine.

- En gel d'amidon : la radio-activité est présente au niveau des bandes III et IV de ROBBINS mais s'étend en arrière jusque dans la zone des β -globulines.

En résumé :

Dans le plasma la thyroxine se localise au niveau de la T.B.G. et de l'albumine.

La concordance entre les résultats des deux méthodes d'électrophorèse est bonne.

Dans les urines la T.B.G. (électrophorèse sur papier) et la sonde IV portent le maximum de la radioactivité. De plus en gel d'amidon la productivité est retrouvée en arrière de la sonde IV.

coups/minute

4.000

3.000

2.000

1.000

CAP. . . .

coups/minute

2.000

1.000

cms

cms

Plasma

Urines

Electrophorèse en gel d'amidon après incubation avec T_4 marquée

Le diagramme inférieur représente les taches protéiques colorées par l'Amido schwarz

Le diagramme supérieur, la radioactivité mesurée 1/2 cm par 1/2 cm, exprimée en coups/minute

F O U Q,...(66 ans)

La malade est examinée en raison de la persistance d'une protéinurie découverte cinq mois auparavant à l'occasion d'un examen systématique.

L'examen clinique est normal ; en particulier il n'existe pas d'oedèmes.

Du point de vue biologique, le syndrome néphrotique est typique. Il n'existe pas d'insuffisance rénale.

Une biopsie rénale a montré un aspect compatible avec le diagnostic de néphropathie interstitielle, cependant le caractère oedémateux de l'interstitium suggère le diagnostic de thrombose des veines rénales.

L'exploration par l'iode radio-actif est réalisée après administration d'une dose de 770 μ c (per os)

La fixation thyroïdienne est élevée :

50% de la dose est fixée à la 24ème heure, mais le maximum est atteint seulement au 4ème jour (67%). Période de 12,5 jours.

L'élimination urinaire :

est minime dès le 3ème jour. (2% de la dose)

Parallèlement l'élimination hormonale urinaire décroît.

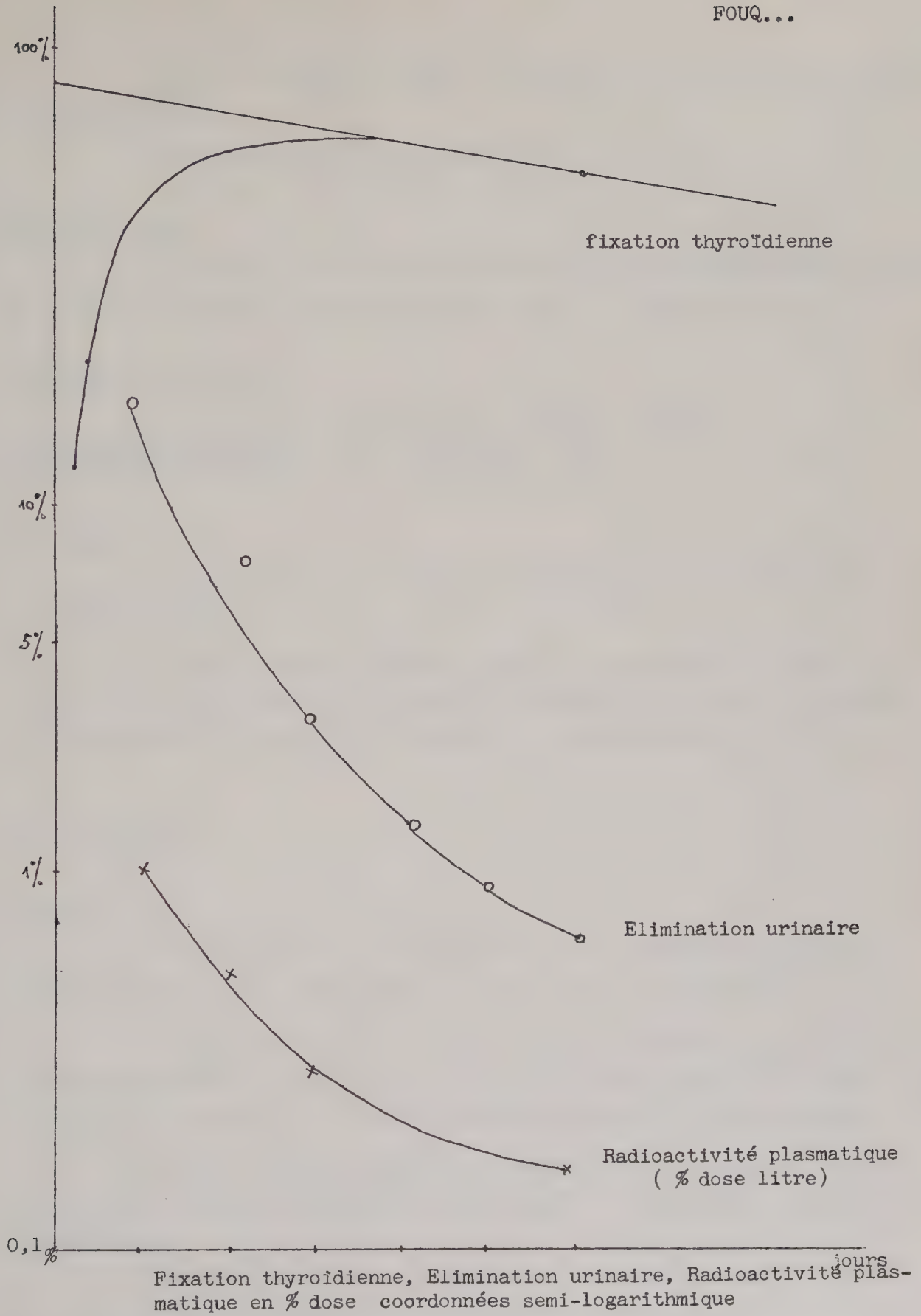
Cependant, la proportion d'hormone éliminée est plus importante au 6ème jour (15% de la radio-activité urinaire totale) qu'au 1er et au 2ème jour).

L'iodurie totale est ici importante : supérieure à 160 γ par jour.

Dans le plasma :

La diminution de la radio-activité plasmatique est normale .

De même, l'étude du rapport H/P a montré un rapport normal.



Une mesure pratiquée au 6ème jour ne montre pas de sécrétion thyroïdienne secondaire.

L'iode total plasmatique est à 9 γ %.

Dans les fécès :

Au cinquième jour après le début du test des quantités négligeables de radio-activité sont éliminées par cette voie : 0,132% de la dose.

L'étude de la salive :

à la 24ème et à la 48ème heure a montré un rapport

<u>radio-activité salivaire</u>	élevé (24 heures : 160
<u>radio-activité plasmatique</u>	(48 heures : 85

En résumé :

Syndrome néphrotique biologique possiblement dû à une thrombose des veines rénales.

Les faits les plus importants sont le taux élevé de l'iodémie plasmatique 9 γ % l'importance de l'iodurie, le caractère très tardif du maximum de fixation thyroïdienne et l'importance de la radio-activité salivaire.

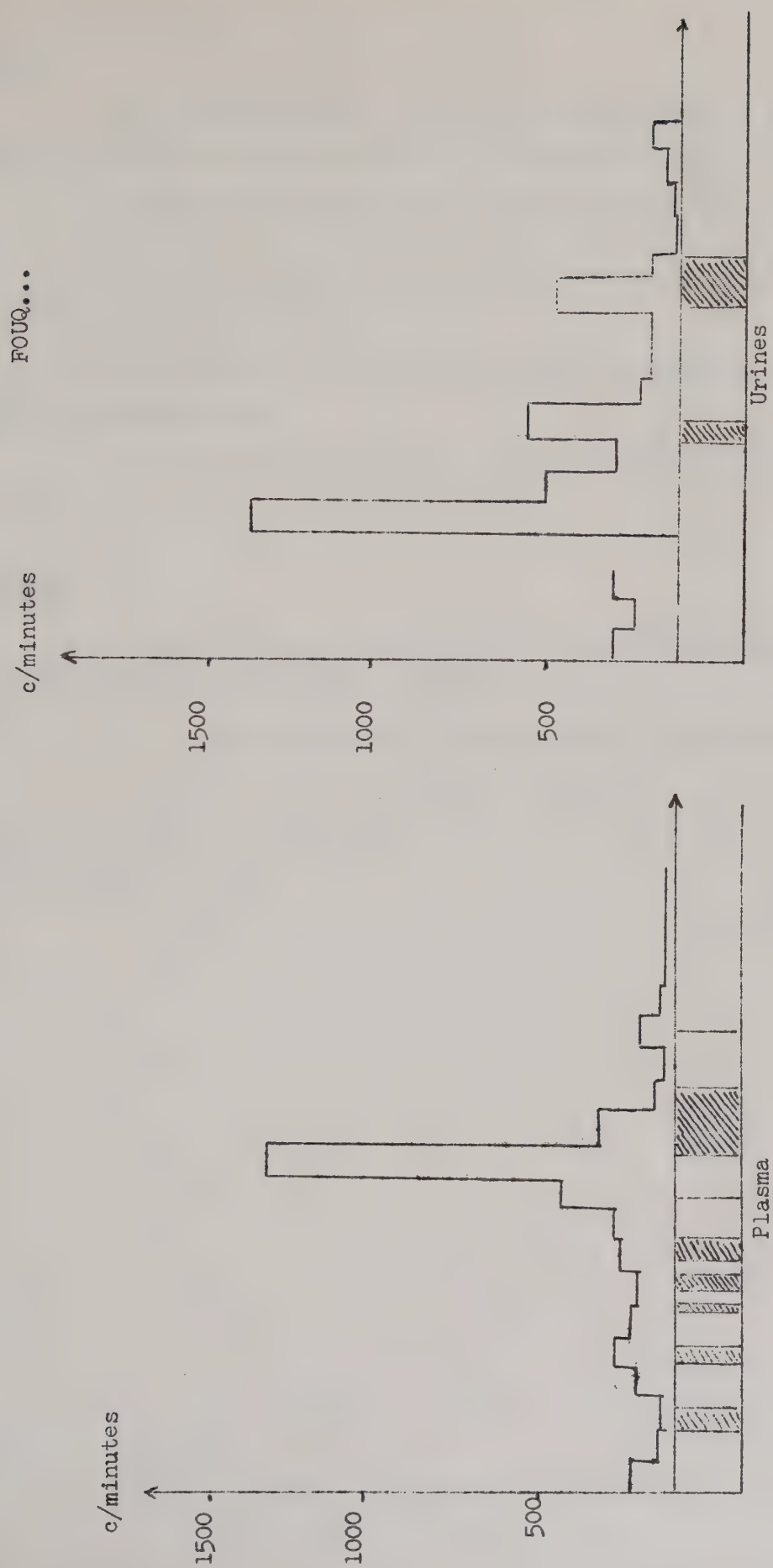
TEST IN VITRO

Plasma :

- L'électrophorèse sur papier montre une répartition égale de la radio-activité entre la zone inter α et la région de l'albumine .

- En gel d'amidon , la radio-activité est localisée aux zones IV (principalement) et III. On trouve des traces de radio-activité au niveau de la bande I (préalbumine) et dans la zone de migration de l'haptoglobine).

Ces deux méthodes différentes donnent donc des résultats assez concordants, la T.B.G. correspondant à la bande IV de Blumberg, la zone III à l'albumine.



Electrophorèse gel d'amidon après incubation avec T_4 marquée

Diagramme inférieur : taches protéiques colorées par l'Amido schwartz

Diagramme supérieur : radioactivité mesurée 1/2 cm par 1/2 cm et exprimée en coups/minute

Urines :

- En électrophorèse sur papier, la radio-activité se localise principalement au niveau de la zone inter α globulines (65%).

Le reste de la radio-activité est retrouvé au niveau de l'albumine.

- En gel d'amidon : le pic principal de radio-activité est retrouvé au niveau des α_2 globuline .

Deux autres pics de radio-activité sont notables au niveau des β globulines et des albumines.

Cette dernière localisation est plus importante lorsque les urines sont plus concentrées.

En résumé :

La répartition plasmatique des zones de radio-activité dans le plasma se fait de façon égale entre albumine et T.B.G.

Il n'y a pas de bande de préalbumine bien importante.

Au contraire, dans les urines le fait dominant est la présence d'une fixation de la thyroxine radio-active sur une protéine migrant dans la zone des α_2 globulines.

BER... (26 ans)

Le malade est hospitalisé pour la première fois alors qu'il a évolué depuis 3 mois un syndrome néphrotique typique.

Les oedèmes sont importants, la protéinurie est massive, de 7 à 10 mg/minute ; le déséquilibre humoral évident ; il n'existe pas d'altération de la valeur fonctionnelle rénale.

Une biopsie rénale fait porter le diagnostic d'amylose.

C'est durant cette première hospitalisation qu'une épreuve à l'iode radioactif est pratiquée :

Après injection intra-veineuse de 253 μ c d'iode I31, on note une fixation thyroïdienne normale mais basse ; la clearance thyroïdienne de l'iode a été mesurée selon la technique de Berson (7). Elle est normale. Le maximum de fixation est tardif (37% au 5ème jour) et prolongé puisque le même pourcentage est retrouvé au 16ème jour.

L'élimination rénale de l'iode I31

est au contraire importante - 50% de la dose est éliminée à la 48ème heure - elle est en grande partie constituée d'iodures.

La radio-activité plasmatique est faible :

elle est constituée principalement d'iodure radio-actif.

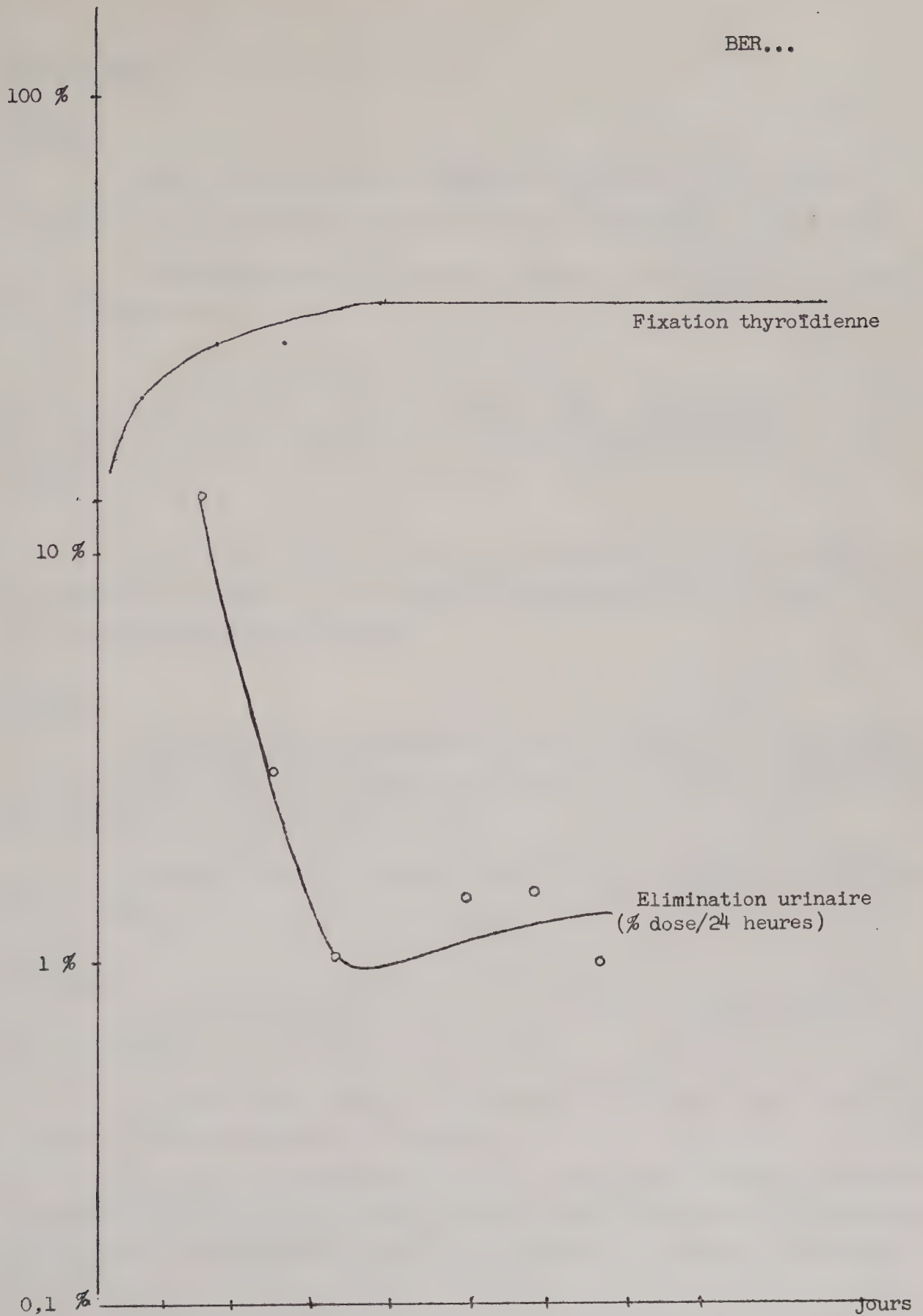
L'iodémie est basse 28%

Pendant les mois suivants, le malade est revu régulièrement. Très rapidement s'installe une insuffisance rénale sévère ; 7 mois après le premier examen l'urée sanguine est à plus de 2 grammes par litre.

Une protéinurie persiste, importante. L'hypoalbuminémie est nette.

Un dosage de l'iodémie la montre alors normale 8 % ; l'iodurie est à 80 γ /24 heures.

BER...



Fixation thyroïdienne, Elimination urinaire en % de la dose
Coordonnées semi logarithmiques.

TEST IN VITRO

Plasma :

- Après électrophorèse en carbonate d'ammonium, la T 4 se trouve en majeure partie au niveau de la zone "inter α globuline" (T.B.G.) = 63%

La radio-activité au niveau des albumines, 20%, et des préalbumines, 17%, est plus faible.

- Après électrophorèse en gel d'amidon, la radio-activité est retrouvée en majorité au niveau de l'albumine (fraction III de Blumberg) et de la fraction IV. Un pic radio-actif modeste est retrouvé au niveau de la zone des préalbumines.

- Les deux méthodes donnent donc des résultats assez concordants : la fraction IV observée en gel d'amidon correspondant à la zone inter α globuline en électrophorèse sur papier.

Urines :

- En électrophorèse sur papier, 57% de la radio-activité est retrouvée au niveau de la T.B.G., 28% au niveau des albumines - 14% de la radio-activité est retrouvée dans la zone préalbumine.

- En gel d'amidon la radio-activité s'étale de la bande II à la bande IV de Blumberg.

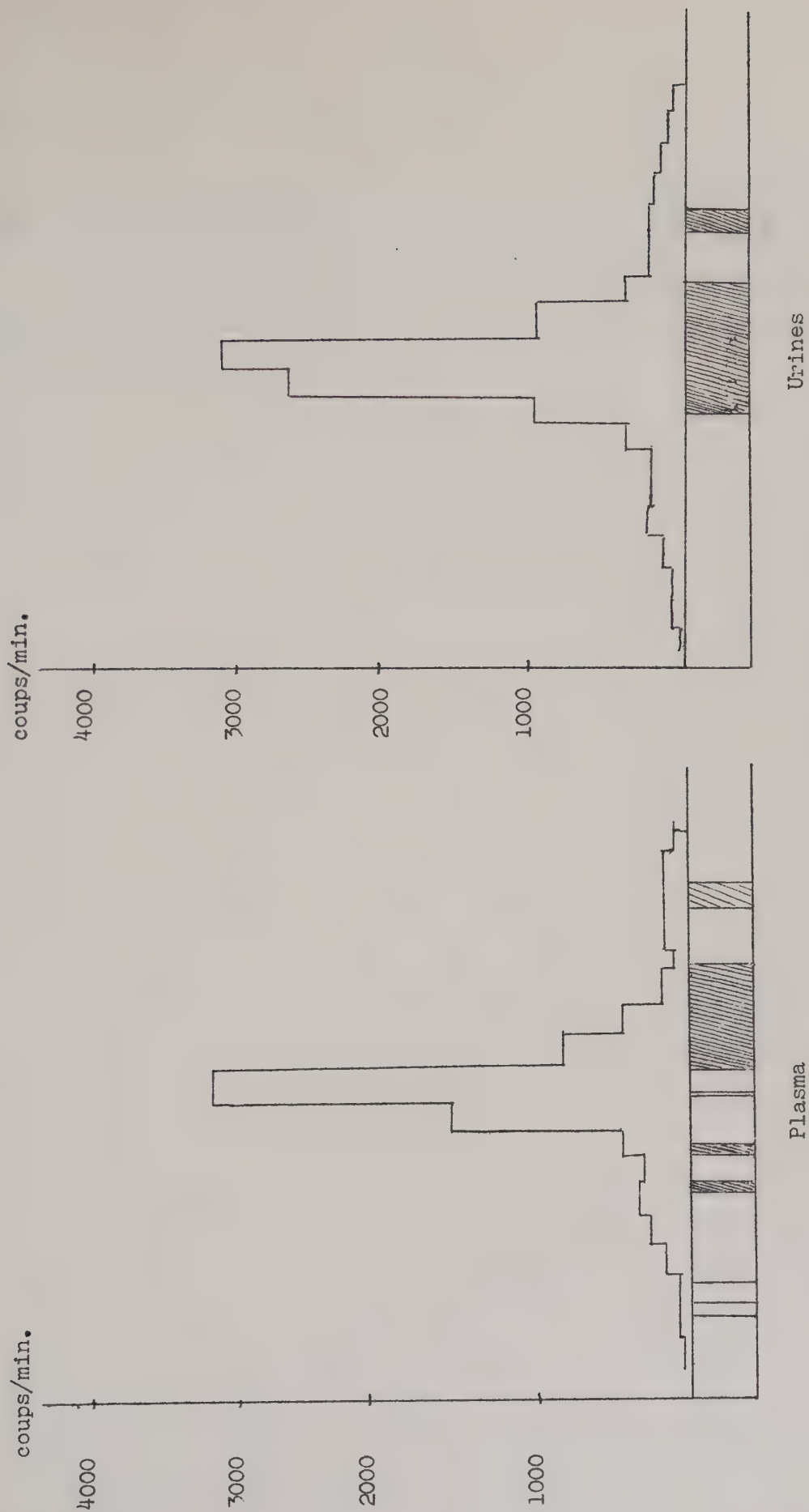
Au total :

Syndrome néphrotique au cours d'une maladie périodique compliquée très rapidement d'insuffisance rénale.

Il faut d'emblée noter que l'existence de l'insuffisance rénale s'accompagne d'une augmentation de l'iodémie.

La fixation thyroïdienne n'est pas élevée mais le maximum est tardif traduisant la présence persistante d'iodure, soit par désiodation périphérique de l'hormone d'abord sécrétée, soit, par libération à partir de "réservoirs"

BER...



Electrophorèse en gel d'amidon après incubation avec T_4 radioactive

Diagramme inférieur : taches protéiques colorées par l'Amidoschwartz

Diagramme supérieur : Radioactivité mesurée 1/2 cm par 1/2 cm exprimée en coups/minute

d'iodures d'extra-thyroidiens.

L'élimination rénale d'iodure est massive mais dès la 4ème heure l'élimination d'iode hormonal est importante, décroissant par la suite.

La fixation d'hormone thyroïdienne semble être assurée de façon analogue dans le plasma et dans les urines : la zone principale se situant au niveau de la T.B.G.

ADA... (27 ans)

Ce malade est atteint d'un syndrome néphrotique apparemment pur, sans insuffisance rénale, évoluant depuis 17 mois.

Pendant toute la période précédant son hospitalisation; le malade a subi diverses thérapeutiques par les corticoïdes, les antialdostérones ou les diurétiques sulfamidés. Celles-ci n'ont jamais totalement fait disparaître oedèmes et protéinurie.

La biopsie rénale a montré que les lésions étaient constituées "par des dépôts extra-membraneux et une prolifération épithéliale".

L'exploration thyroïdienne :

a pu être particulièrement prolongée et complète chez ce malade. Elle a débuté 15 jours après l'arrêt de toute thérapeutique.

La dose administrée est de 700 μ c per os.

La fixation thyroïdienne

est particulièrement élevée, atteignant 69% dès la 24ème heure et demeurant à 54,5% au 15ème jour.

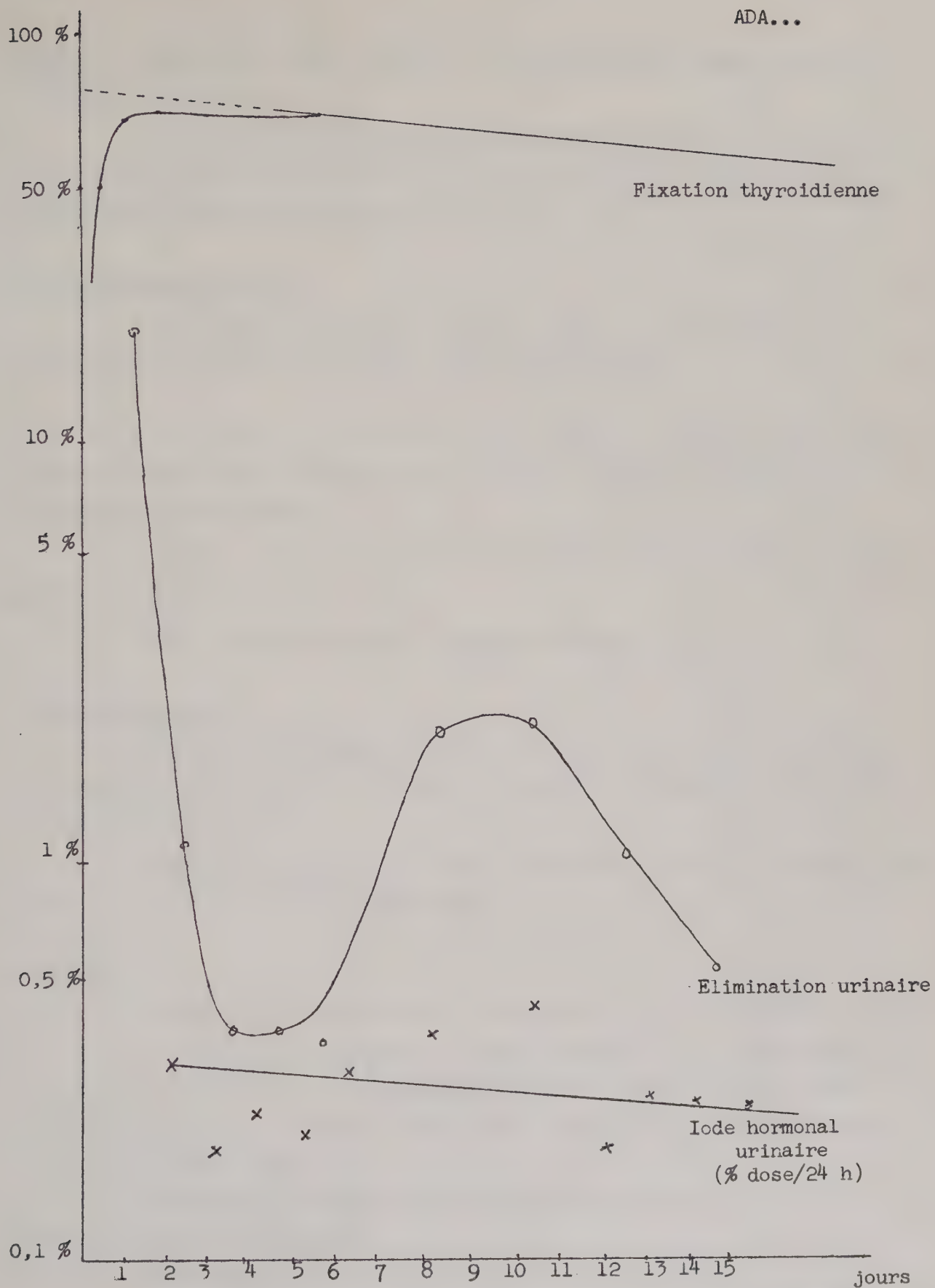
La période biologique est de 32 jours.

L'élimination urinaire

de l'iode radio-actif peut être considérée comme normale quantitativement.

L'accroissement de la radio-activité urinaire entre le 7ème et le 12ème jour après l'administration de la dose traceuse, s'explique par la pratique d'une urographie intra-veineuse au 6ème jour.

En contraste, la relative fixité de l'élimination d'iode hormonal radio-actif doit être soulignée : pendant toute la période d'observation l'élimination quotidienne a été trouvée entre 0,22% et 0,48% de la dose



Fixation thyroïdienne, Elimination urinaire quotidienne en % dose
Coordonnées semi-logarithmique

ingérée. La proportion d'iode hormonal est donc particulièrement importante à partir du 13ème jour.

Le dosage de l'iode urinaire a montré une élimination quotidienne de $147 \text{ } \mu\text{g} / 24 \text{ heures}$. Compte tenu de la présence d'iode hormonal l'élimination d'iodure peut être considérée comme diminuée.

Dans le plasma on note :

1 - un pourcentage d'iode hormonal important dès la 24ème heure mais s'exagérant surtout à la 48ème heure et au 5ème jour,

2 - Au 7ème jour, par contre, l'élévation de la radio-activité plasmatique est liée à une augmentation des iodures. Ceci est en rapport avec l'urographie intra-veineuse.

En effet, à cette date, le rapport $H/P = 0,14$ alors que deux jours auparavant il était à 0,05.

L'iode sanguin total est franchement abaissé : $2 \text{ } \mu\text{g} \%$

L'élimination fécale

Mesurée quotidiennement jusqu'au 8ème jour s'est révélée minime. Au deuxième jour l'existence de diarrhée explique une élimination importante ce jour (1% de la dose).

Les mesures poursuivies au delà du huitième jour ont confirmé le peu d'importance de la radio-activité fécale.

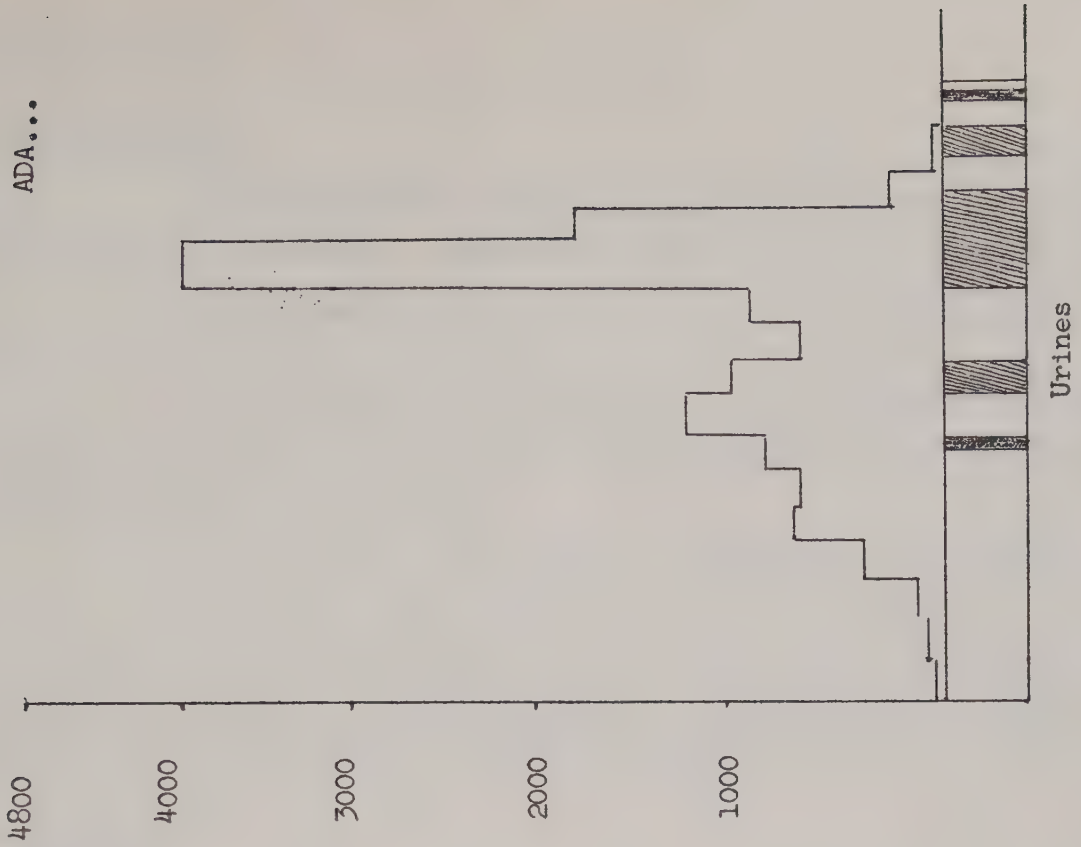
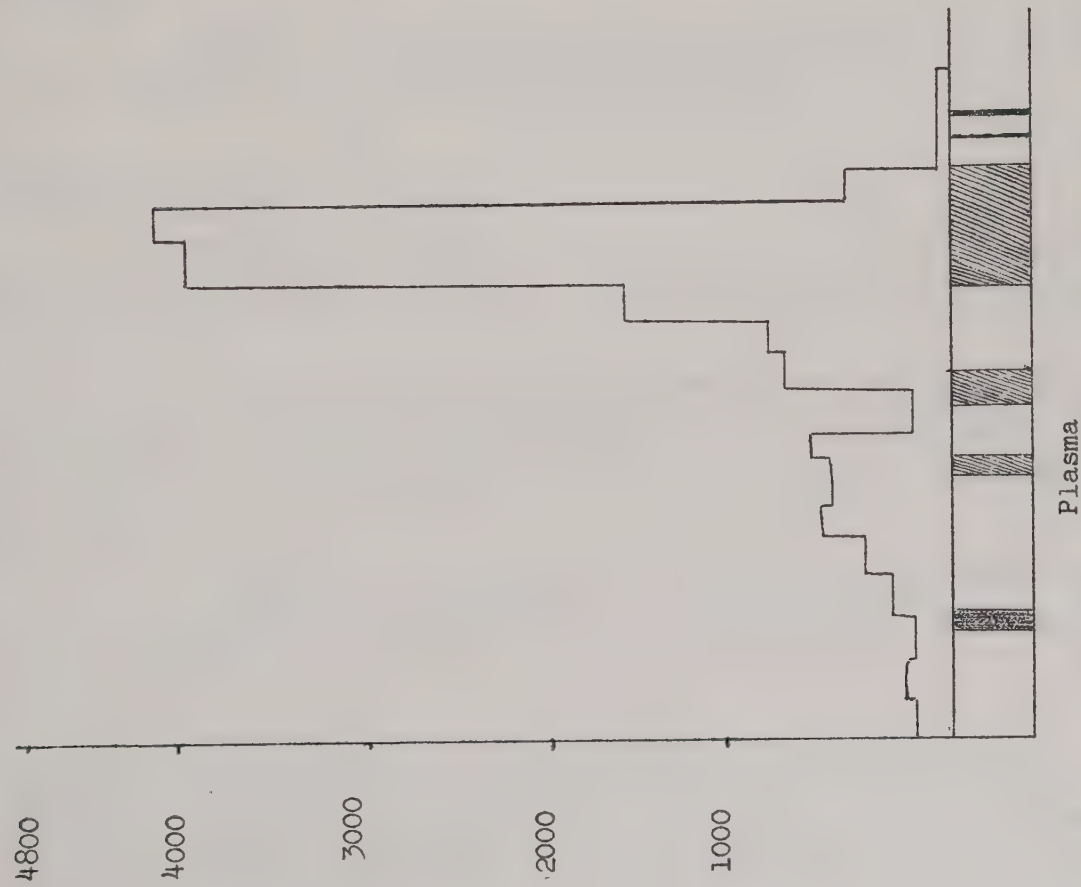
En résumé :

Fixation thyroïdienne élevée avec maximum à la 48ème heure.

La production hormonale est particulièrement nette, objectivée par la mesure du P.B.I. I3I et du rapport H/P mais l'ascension tardive, à la 48ème heure, du P.B.I. I3I n'est pas celle habituellement rencontrée dans les hyperthyroïdies (38).

L'élimination urinaire d'iode hormonal demeure tout au long de l'épreuve relativement stable.

L'élimination fécale de la radio-activité est minime.



ADA...

Electrophorèse gel d'amidon après incubation avec T₄ marquée
 Diagramme inférieur : taches protéiques colorées par l'Amido schwartz
 Diagramme supérieur : radioactivité mesurée 1/2 cm par 1/2 cm exprimée en % dose

TEST IN VITRO

Dans le plasma :

- En électrophorèse sur papier, la T 4 radio-active se localise au niveau de la zone inter α globuline (60%) et de la zone albumine (31%).

Accessoirement une tache est notée au niveau des préalbumines.

- En électrophorèse au gel d'amidon : la localisation principale de la radio-activité (72%) est au niveau des zones III et IV sans qu'il soit possible de les dissocier de façon nette.

Il n'y a pas de localisation au niveau de la zone préalbumine.

Une certaine radio-activité est notée dans la zone où migrent les β globulines. Elle est d'interprétation difficile. La possibilité de "trainée" de thyroxine n'est pas impossible (elle a cependant été retrouvée sur toutes les électrophorèses pratiquées chez ce malade).

Au total :

fixation de la thyroxine assurée pour une bonne part par la T.B.G. mais également de façon importante par l'albumine.

Dans les urines :

- En électrophorèse sur papier la radio-activité se localise de façon massive au niveau de la zone T.B.G. (73%) mais également sur l'albumine (27%)

- En gel d'amidon on note deux maxima importants au niveau des zones III et IV de Robbins mais aussi en arrière au niveau des β globulines dans une zone très voisine de celle où la radio-activité est retrouvée dans le plasma.

La radio-activité est encore trouvée au niveau de la zone II.

Malgré l'élimination urinaire de préalbumine on ne note pas de radio-activité dans cette zone.

Au total : La similitude de la distribution de T 4 dans le plasma et dans l'urine est frappante : prépondérance au niveau de la zone de migration de la T.B.G., cette prépondérance étant particulièrement nette dans les urines.

LAM...., 48 ans.

En Septembre 1960, pour la première fois, apparaissent des oedèmes des membres inférieurs. On découvre une protéinurie notable 7,40 g%.

La malade est hospitalisée deux mois plus tard en raison de la persistance de la protéinurie.

L'examen clinique est entièrement normal. Il n'existe pas d'oe-dèmes. Cependant, pendant l'hospitalisation, la malade perdra 6 kilos.

Il n'y a pas de signes d'atteinte fonctionnelle rénale.

L'hématurie microscopique est très discrète - 20 000 hématies sont éliminées par minute.

La protéinurie est importante : il s'agit essentiellement d'al-bumine.

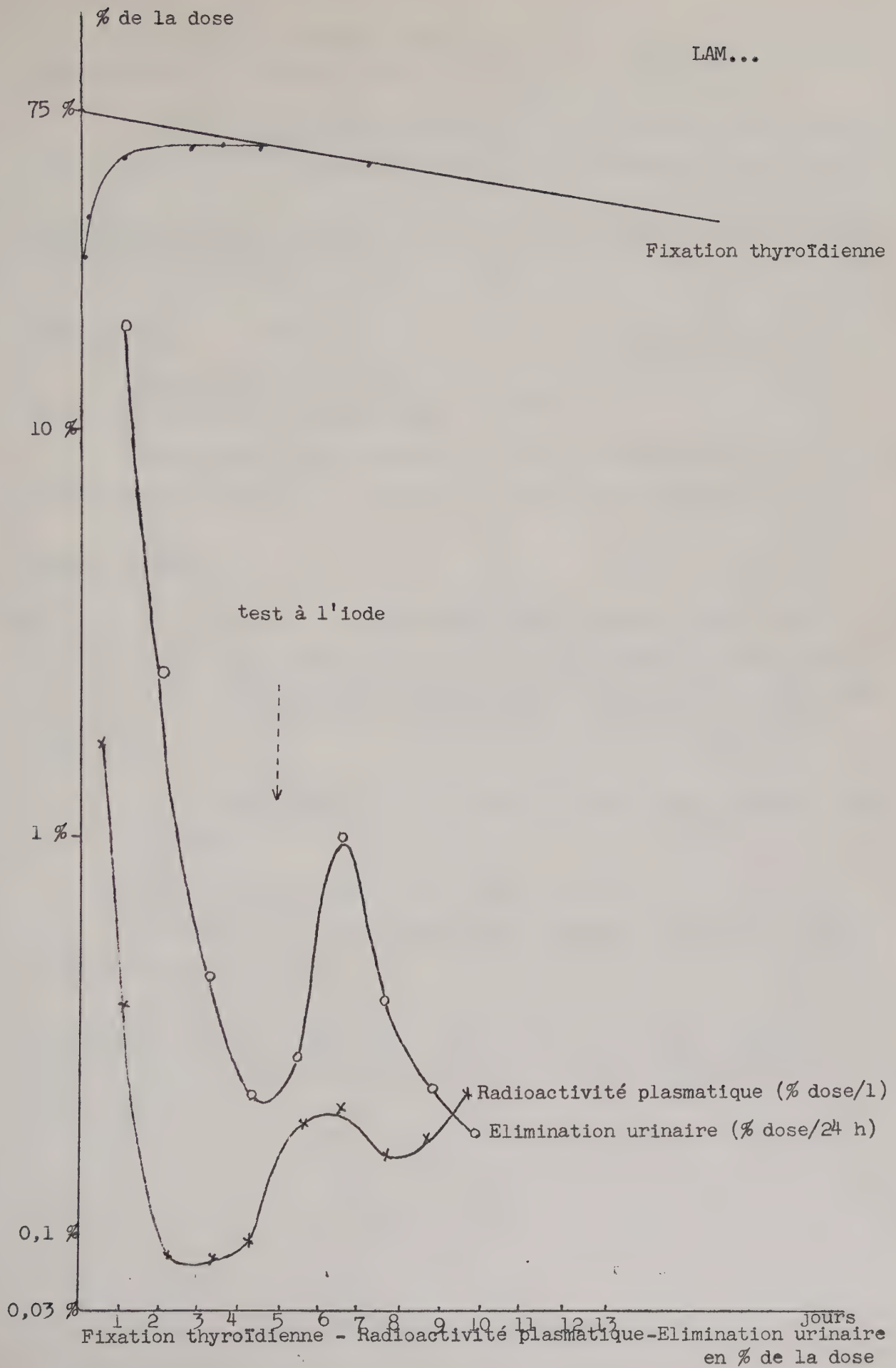
La biopsie rénale a montré "un épaississement diffus et régulier des parois capillaires glomérulaires avec anomalies des cellules épithé-liales du flocculus".

Une dose d'Iode radio-actif (524 μ c) est administrée par voie orale.

Le maximum de la fixation thyroïdienne est atteint au 4ème jour seule-ment (62 % de la dose). Cependant l'ascension initiale a été rapide 40 % à la 6ème heure.

La décroissance secondaire est lente. La période intra-thyroï-dienne de l'iode radio-actif est de 20 jours.

L'élimination urinaire de l'iode radio-actif est importante le 1er jour du test (25 % de la dose) ; elle devient minime par la suite.



Une discrète remontée secondaire de la radio-activité urinaire s'explique par la pratique d'un test intra-dermique à l'iode.

L'élimination urinaire de P.B.I. 131 n'a pu être suivie que jusqu'au 3ème jour. Elle ne dépasse pas 10 % de la radio-activité totale.

L'élimination fécale est très faible : au 3ème jour, 0,17 % de la radio-activité ont été retrouvés dans les fèces.

Dans la salive, la radio-activité est forte au deuxième jour

$$\frac{\text{radio-activité salivaire}}{\text{radio-activité plasmatique}} = 122$$

Elle décroît par la suite, une discrète remontée au 5ème jour s'explique elle aussi par la pratique du test intra-dermique à l'iode.

Dans le plasma :

La radio-activité plasmatique décroît jusqu'au 5ème jour où l'introduction d'iode par le test intra-dermique explique une discrète remontée. Les iodures y sont en proportion prédominante jusqu'à la 24ème heure (mesure du rapport H/P - séparation sur colonnes de résine du P.B.I. 131).

- A la 48ème heure, la diminution du rapport H/P indique l'apparition d'hormone.

La dose d'iode sanguin est normal 4 γ %.

Il n'a pas été fait d'étude de la fixation sur les protéines de la thyroxine in vitro.

En résumé : syndrome néphrotique discret dont la fonction thyroïdienne s'est révélée être normale en dehors d'une fixation maximum élevée et tardive de l'iode 131.

BEAU... 34 ans.

Le syndrome néphrotique de cette malade est fruste.

Une protéinurie a été découverte pour la première fois en 1954, et a été traitée par diverses drogues en particulier l'extrait thyroïdien. Jamais il n'y a eu d'œdèmes mais les membres inférieurs sont le siège d'une infiltration cellulitique d'étiologie indéterminée.

Lors de la première hospitalisation, en avril 1961, le taux de protides était à 57 g %, dont 28 grammes d'albumine. Une biopsie rénale a fait conclure au diagnostic de néphrite glomérulaire chronique remarquable par l'abondance des dépôts fibrinoïdes.

Un traitement par l'aldactone est entrepris qui amène une diminution de poids (5 kilos).

En octobre 1961, le syndrome néphrotique biologique parait en voie de régression, cependant qu'est apparu un syndrome encore discret d'insuffisance rénale avec signes vasculaires (F.O. : Stade 2).

La dose d'I 131 administrée est de 770 μ c per os.

La fixation thyroïdienne est élevée 62 % à la 24ème heure et prolongée le maximum est atteint au 4ème jour (78 %).

La période biologique est de 15 jours.

L'élimination urinaire, compte tenu de la fixation thyroïdienne est normale ; elle devient minime à partir du 3ème jour.

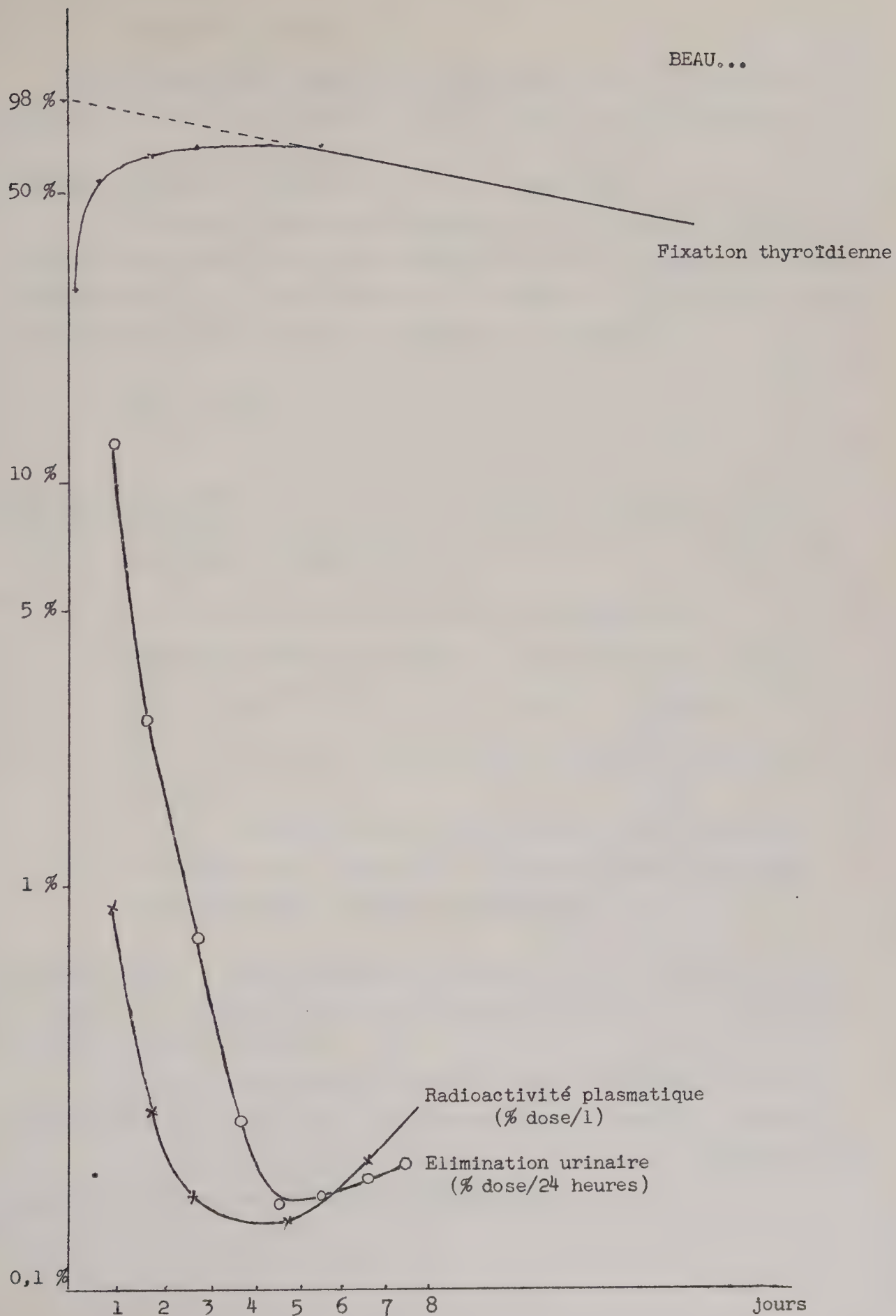
La proportion d'hormone y est relativement stable, ne dépassant jamais 20 %, et très modeste du 2ème au 8ème jour.

L'iodurie est de 52,5 γ / 24 heures

La radio-activité plasmatique est stable à partir du 3ème jour (0,15 % à 0,21 % de la dose par litre du 3ème au 7ème jour).

Elle est composée pour 50 % d'iode hormonal les 2ème et 3ème jours.

BEAU...



Le rapport H/P est normal.

Le taux d'iode sanguin est normal (6,2 γ %) et ne permet pas de penser qu'il y ait une baisse du taux de l'iode hormonal circulant.

AU TOTAL : syndrome néphrotique en voie de régression.

La fixation thyroïdienne élevée et prolongée peut être trouver son explication dans le cas particulier par une diminution de l'élimination rénale de l'iode radio-actif en raison de l'insuffisance rénale, les iodures demeurant alors plus longtemps en circulation.

TEST IN VITRO

Dans le plasma après électrophorèse en carbonate d'ammonium, la radio-activité se localise par moitié en deux taches au niveau de l'albumine et de la zone inter α globuline (T.B.G.).

Il n'y a pas de tache au niveau des préalbumines.

En électrophorèse gel d'amidon, la radio-activité se retrouve :

- . principalement au niveau de la zone IV qui correspond à la T.B.G.
- . mais la radio-activité est encore importante au niveau de la zone III
- . enfin, les bandes II et I sont présentes quoique faibles
- . en arrière de la bande IV la radio-activité est faible mais cependant encore notable au niveau des F α 2.

AU total : il y a bien correspondance entre les deux méthodes puisque la T.B.G. (en carbonate) la zone IV (en gel d'amidon) fixent une portion importante de la thyroxine.

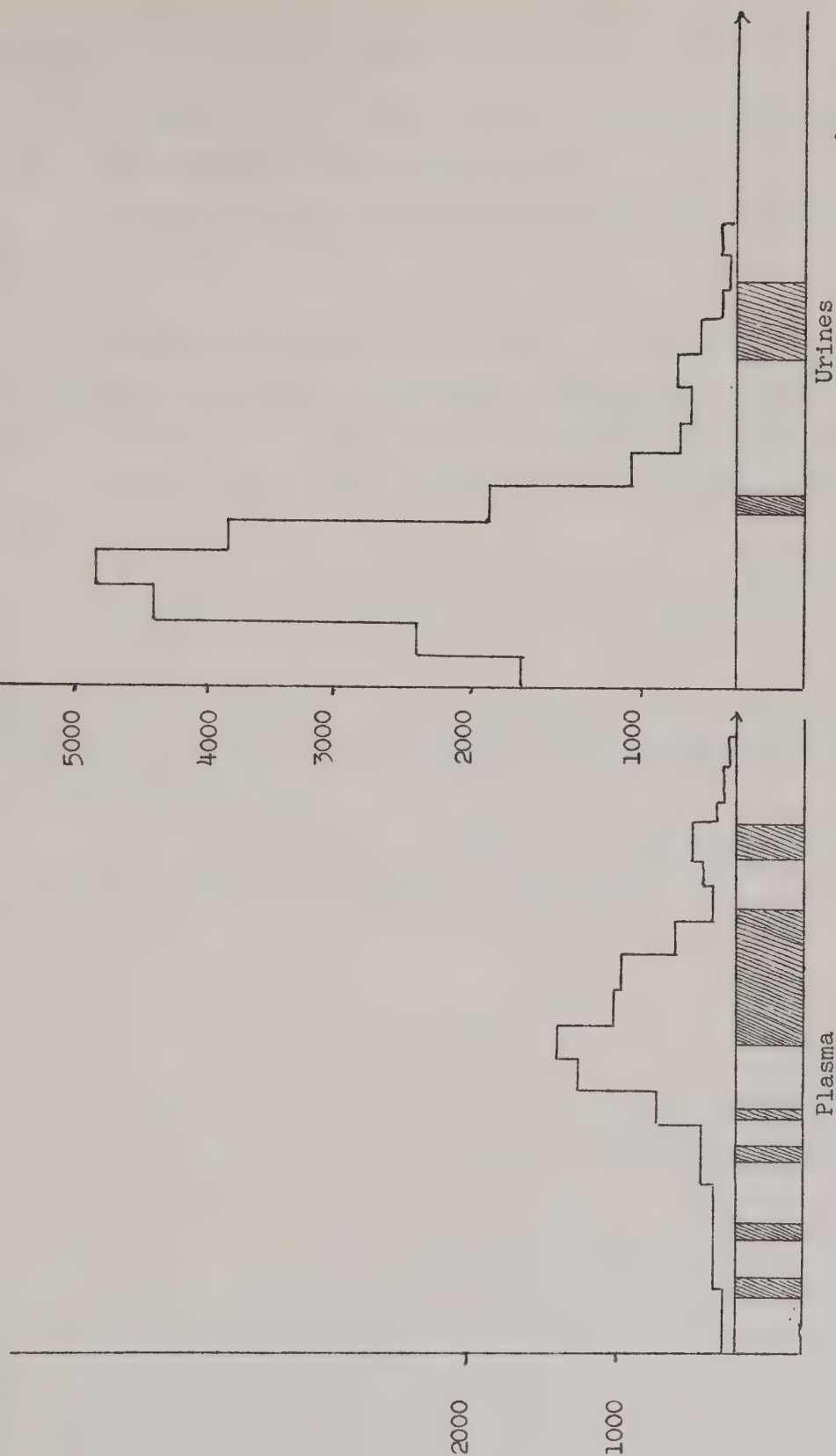
La bande III et accessoirement la bande II (en gel d'amidon) correspondent à l'albumine de l'électrophorèse en carbonate d'ammonium.

A noter la présence de préalbumine fixatrice de thyroxine en gel d'amidon, absente en carbonate d'ammonium.

coups/min.

coups/min.

BEAU...



Electrophorèse gel d'amidon après incubation avec T_4 radioactive

Diagramme inférieur : taches protéiques colorées par l'Amido schwarz

Diagramme supérieur : radioactivité mesurée 1/2 cm par 1/2 cm exprimée en coups/minute.

Dans les urines :

- en électrophorèse sur papier la radio-activité se localise de façon principale (80 %) au niveau de la zone inter α globuline.

Une faible trace (4 %) est retrouvée sur la zone des préalbumines. Elle peut être considérée comme négligeable.

Le reste de la radio-activité est retrouvée au niveau des albumines.

- en électrophorèse Gel d'amidon, le fait dominant est la présence d'un pic radio-actif considérable non loin de l'origine dans une zone où la coloration ne permet pas de retrouver une protéine.

Ceci ne saurait être considérée comme une "trainée" de la thyroxine.

Plus vraisemblablement, on est conduit à penser que la faible concentration de la protéine ne permet pas sa coloration.

AU TOTAL : Le fait dominant est la localisation de la thyroxine sur une protéine dont le siège sur le diagramme électrophorétique est voisin de celui des α_2 S globulines.

Cette protéine n'est pas reconnue en carbonate d'ammonium. Elle migre peut-être alors au niveau de la zone T.B.G.

Les malades que nous avons étudiés étaient tous sauf un des adultes.

A - EN CE QUI CONCERNE L'ETAT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Le syndrome néphrotique qu'ils présentaient était d'importance variable.

- 1 - Dans trois cas (dont un enfant) il existait des oedèmes des membres inférieurs accompagnés deux fois d'oedèmes d'autres localisations, d'épanchement des séreuses. Dans ce cas la protéinurie était importante - 6 à 10 mg/m - les modifications de l'équilibre protidique, du taux du cholestérol et des lipides étaient des plus nettes. Dans aucun cas, il n'existait d'altération de la valeur fonctionnelle rénale. Cependant, un de ces malades a été revu et examiné quelques mois plus tard alors qu'existait une insuffisance rénale majeure : Le syndrome néphrotique biologique était encore net.
- 2 - Dans trois autres cas il n'existait pas d'oedème. Cependant l'existence d'un syndrome néphrotique biologique nous a fait retenir ces malades pour une étude de la fonction thyroïdienne. Dans ce dernier groupe, une malade était atteinte d'insuffisance rénale discrète (BEAU...)
- 3 - Tous les malades ont eu une biopsie rénale. Les lésions rencontrées ont été extrêmement variables. Dans un cas il s'agissait d'amylose rénale au cours d'une maladie périodique ; dans un autre cas, l'image histologique suggérait le diagnostic de thrombose des voies rénales. Trois fois il a été noté une prolifération de cellules épithéliales du flocculus. Aucun de nos malades n'était atteint de lupus érythémateux.

L'examen clinique n'a jamais montré ni goitre ni signes patents de dysfonction thyroïdienne. Ceci a été vérifié par scintigraphie après administration de la dose d'iode 131 - le volume, la morphologie du corps thyroïde ont toujours été normaux, même chez le jeune garçon.

	P Alb plasm g %	L Glob g %	A S Chol	M A Lipides	C ml/m	P g P (70')	Cmanitol ml/m	C ^{PAM} ml/m	Protéi- nurie mg/m	Hématies minute	Leuco- cytes
CAP...	15,5	27,5	5,76	14,60	35,5	78 %			6,2	4180	2240
FOUQ...	16,6	35,4	7,3	18	39	53 %			3,5	3750	5750
BER...	8,4	33,6	3	13	65	38 %			10	4830	8250
ADA...	11,6	36,4	4,8	21	52				10	35800	27700
LAM...	35,5	35,5	3,15	9	60	65	78	385	2	24360	3 500
BEAU...	34	22	2,8	11	25	35	62	320	1	54600	26900

Résultats des principaux examens biologiques

B - LA FIXATION THYROIDIENNE DE L'IODE RADIOACTIF, présente des traits communs chez les malades étudiés ; en particulier :

- le maximum de fixation est à la fois élevé et tardif ; chez 5 malades la fixation thyroïdienne est franchement au dessus de la normale.

A la 6ème heure, la fixation est variable de 18 à 50 % de la dose ingérée.

A la 24ème heure, la fixation thyroïdienne égale ou dépasse 50 % de la dose. Dans un cas elle atteint même 78 %.

- le 6ème malade a eu au contraire un maximum de fixation normal. Dans ce dernier cas, nous ne pensons pas que le mode d'administration (intraveineux) puisse en être responsable. Il n'a pas été retrouvé dans les jours qui ont précédé l'exploration thyroïdienne la prise d'un médicament contenant de l'iode. La dernière prise d'extrait thyroïdien remontait à 3 semaines. Ce délai est généralement considéré comme un délai suffisant pour qu'il soit pratiqué un test de fixation interprétable.

Enfin chez ce malade, la mesure de la clearance thyroïdienne l'a montrée normale.

1 - Deux explications peuvent être proposées à ce maximum élevé de fixation thyroïdienne :

- soit une hyper-activité thyroïdienne véritable mais nous verrons plus loin que ceci nous paraît improbable.

- soit, plutôt, une avidité pour l'iode ¹³¹ augmentée comme chaque fois que le taux d'iodures circulant est diminué ou qu'existe un déficit du capital iodé intra-thyroïdien.

jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CAP...	78	82											
FOUQ...	50	62	64	67	59								
BER...		29	30	30	37								
ADA...	69	71			70								57
LAM...	57		60	62	61	60	55	54					
BEAU...	62	72	77	78	77		68						

FIXATION THYROÏDIENNE
(% dose ingérée)

2 - Chaque fois qu'il existe ainsi un maximum tardif à la courbe de fixation de l'iode, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées:

a - Avant tout l'existence d'une insuffisance rénale explique bien le sommet tardif de la courbe de fixation (82). En effet, les iodures non éliminés ou mal éliminés par le rein demeurent alors disponibles pour le corps thyroïde. De fait, ce processus est possiblement en cause chez une des malades examinées. Il existait au moment de l'examen une altération notable des épreuves fonctionnelles rénales.(BEAU...)

Nous avons vu que cette fixation élevée de l'iode ¹³¹ ne coïncidait pas forcément avec un captage absolu d'iodure exagéré témoignant d'une augmentation du turnover thyroïdien.

b - En deuxième lieu, il faut envisager la remise en circulation d'iodures. Deux sources apparaissent comme possibles :

- soit une désiodation importante des produits hormonaux,
- soit une remise en circulation d'iodures primitivement emmagasinés dans des "réservoirs".

En faveur de cette seconde hypothèse plaident, nous semble-t-il, deux arguments :

a - On sait qu'il a été trouvé chez des malades oedémateux, et en particulier des cirrhotiques, une telle courbe de fixation thyroïdienne (116). On suppose alors que l'espace iodure se trouve augmenté. Surtout une diffusion se fait des espaces extra-cellulaires vers le secteur secondaire plasmatique expliquant ainsi un maximum tardif de la courbe thyroïdienne.

b - D'autre part la mesure de la radio-activité salivaire chez deux de nos malades nous fait penser qu'existe dans les glandes salivaires un stockage exagéré d'iode. On sait en effet que normalement les glandes salivaires concentrent l'iodure de façon active.

Ce gradient de concentration salive/Plasma est élevé ; moins cependant que le gradient thyroïde/Plasma. Les taux considérés comme normaux à la 24ème heure varient entre 17 et 48 (75). Ce processus de captation sélective n'est influencée ni par la TSH, ni par les antithyroïdiens de synthèse. Il ne semble pas correspondre à une voie métabolique particulière : il n'y a pas d'hormogénèse extra-thyroïdienne.

Chez les malades étudiés nous avons observé un rapport

$$\frac{\text{Radio-activité salivaire}}{\text{Radio-activité plasmatique}}$$

franchement élevé, diminuant progressivement au cours de l'exploration, pouvant remonter lors de l'introduction d'iode 127 dans l'organisme. Il faudrait donc envisager que la captation salivaire d'Iode 131 est exagérée, comme la captation thyroïdienne, venant dans les deux cas révéler une carence.

Ce phénomène d'"avidité" est bien connu au niveau de corps thyroïdes déficients en iode (37).

Ce relâchage secondaire de l'iodure par les glandes salivaires expliquerait qu'une nouvelle quantité d'iodure radioactif est délivrée au pool d'iodure extra thyroïdien, disponible pour une fixation thyroïdienne et une élimination rénale.

De la même façon, la muqueuse gastrique, la glande mammaire sont capables de capter l'iode et de le relâcher par la suite. Nous n'avons pas exploré la sécrétion gastrique de nos malades.

- 3 - Des mesures tardives de la radio-activité thyroïdienne ont pu être pratiquées chez 5 malades. La "période" de l'iode 131 intra-thyroïdien ou, ce qui revient au même, la décroissance quotidienne ont ainsi pu être calculées. L'une et l'autre ont été trouvées normales mais variables : chez un malade (BERREBI), il existe au-delà du maximum de fixation un "plateau strict". La décroissance

quotidienne est pour les autres malades de 1 à 2 % par jour et peut être considérée comme normale.

C - LA RADIO-ACTIVITE PLASMATIQUE

Subit normalement une décroissance d'abord rapide, puis plus lente, après l'ingestion de la dose. L'existence d'une remontée secondaire chez deux malades trouve son explication dans l'administration accidentelle d'iodure au cours de l'exploration.

Plus intéressante est l'étude de l'iode protidique radioactif (P.B.I. 131) soit par la séparation sur colonnes de résine, soit par la mesure du rapport H/P qui fournit des renseignements sur la proportion entre iode hormonal plasmatique et iodure dont la diffusion est à la fois plasmatique et globulaire.

Le rapport H/P mesuré à la 24ème heure et à la 48ème heure (sauf chez CAP... et BER...) a toujours été normal (10 - 124 - 130).

Chez un de nos malades (ADA...) il était un peu abaissé à la 24ème heure.

Mais les taux ne sont pas ceux rencontrés dans une hyperthyroïdie.

La mesure du P.B.I. 131 après passage sur colonne, constitue une méthode plus précise. A la 24ème heure BLANQUET donne un pourcentage de la fraction I (correspondant aux iodures) de 21 à 66 % de la radio-activité plasmatique (10).

FAUVERT pense que chez le sujet normal $0,05 \pm 0,03$ % par litre de la dose ingérée sont présents sous forme d'iode protidique dans le plasma à la 24ème heure. (38)

JALLUT (63) note que le P.B.I. 131 est toujours inférieur à 0,3 % dose/litre à la 24ème heure.

Chez nos malades, la radio-activité de P.B.I. 131 plasmatique s'étale à la 24ème heure de 0,036 % de la dose/litre à 0,0066 %.

AU TOTAL : on peut considérer que le taux de la radio-activité plasmatique est normal et que l'indice de conversion est lui aussi normal, mais extrêmement variable.

jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CAP... 3,5 %											
FOUQ... 9 %	1,18	0,48	0,28	0,15							
	4 0,62	5 0,54	0,53	0,35							
BER... 2 %	0,7										
	19 0,63										
ADA... 2 %	0,14	0,11			0,23		0,36				0,25
	28 0,33	70 0,12			94 0,05		0,14				
LAM... 4 %	0,39	0,08	0,08	0,09	0,19	0,21	0,16	0,17	0,22		
	3 0,63	13 0,35	0								
BEAU... 6,2 %	0,90	0,28	0,17	0,15	0,15		0,21				
	4 0,59	40 0,40	53 0,25	0,15	0,12		0,12				

RADIOACTIVITE PLASMATIQUE

- Le taux d'iode sanguin total est porté en dessous du nom
- La 1ère ligne comporte le taux de radioactivité totale/litre de plasma en % de la dose
- La 2ème ligne le % de la radioactivité attachée à l'iode organique
- La 3ème ligne le rapport H/P.

LE DOSAGE D'IODE SANGUIN total a été pratiqué chez tous nos malades.

Il a été trouvé abaissé au dessous ou égal à 4 γ % chez 4 malades sur 6.

Un jeune enfant néphrotique n'ayant pas fait l'objet d'exploration par l'iode 131 a un taux d'iodémie abaissé à 1 γ .

Bien que la mesure ait porté sur l'iode sanguin total et non sur le P.B.I. ou l'iode extractible par le butanol, il ne peut faire de doute que le taux d'hormone circulante soit abaissé.

Dans deux autres cas, l'iode sanguin a été trouvé normal 6,2 γ % (BEAU...) et même augmenté 9 γ % (FOUQ...).

Dans le premier cas, l'absence de diminution de l'iodémie peut trouver son explication dans une insuffisance rénale évidente. Nous en avons vu le mécanisme.

Dans le second cas, une telle explication ne peut être avancée et nous ne pouvons en proposer une autre.

En effet, l'insuffisance rénale peut seule expliquer une iodémie normale, compte tenu de l'examen clinique et des autres tests biologiques.

Une preuve nous en est fournie par une deuxième mesure qui a pu être pratiquée six mois après la première chez un de nos malades (BER...)

Lors du premier examen, alors qu'il n'existait pas d'insuffisance rénale, l'iodémie est à 2 γ %. Au stade d'insuffisance rénale sévère, l'iodémie atteint 8 γ %. A cette date persiste cependant un syndrome néphrotique biologique indiscutable.

Aussi pourrait-on avancer que l'insuffisance rénale corrige dans une certaine mesure la diminution du taux d'iode sanguin total.

D - L'ELIMINATION URINAIRE DE L'IODE RADIO-ACTIF

a été quantitativement normale, compte tenu de la fixation thyroïdienne.

Nous avons vu que l'introduction d'iode pouvait la faire augmenter secondairement. Plus intéressante est la mesure de l'iode protidique urinaire réalisée après séparation sur colonnes ou précipitation par l'acide trichloracétique avec mesure de l'activité du surnageant (cette dernière méthode fournissant des résultats légèrement plus élevés que la première).

Cinq fois sur dix, la radio-activité (en pourcentage de la dose ingérée) liée à l'iode protidique diminue progressivement à partir du début de l'exploration.

Une fois (ADA.) elle est plus stable et se maintient à des niveaux voisins pendant les 12 jours de l'exploration.

Deux fois, la radio-activité de l'iode protidique est une portion très importante (de 30 à 60 %) de la radio-activité urinaire totale. Il s'agit de deux malades dont le syndrome néphrotique est particulièrement marqué ; la protéinurie est plus élevée.

Un autre malade (BER...) qui, cliniquement, se rapprochait des deux précédents, a un taux de radio-activité liée aux protéines beaucoup moins élevé.

Chez les autres malades, le pourcentage de la radio-activité liée à l'iode protidique est resté faible, ne dépassant pas 15 % de la radio-activité éliminée.

Cependant ces chiffres gardent une valeur importante, puisque par les méthodes employées ici on ne trouve normalement pas d'élimination d'iode protidique, sauf dans certains cas où ont été administrés des doses très importantes de radio-isotopes pour le traitement de cancers thyroïdiens (13 - 14 - 33 - 42). Dans ce cas, il existe une destruction du tissu thyroïdien qui fausse évidemment les résultats.

Les résultats obtenus après dosage de l'iodurie sont difficiles à interpréter :

- rien n'est plus variable en effet que la quantité d'iode éliminée par 24 heures.

jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
CAR...	16	20	22,3	24,5	26,8										
	8	2													
	50	48													
FOUQ ...	15,5	21,8	23,8	25	25,8	26,4									
	0,3	0,3			0,01										
	2	5			10										
BER..		47	49,8	50,8	51,17										
		2,86	0,2												
		6	8												
ADA ...	21	22,17	22,6	23	23,4	23,9	24,9	27,1							
	0	0,35	0,12	0,27	0,24	0,33	0	0,41							
		30	53	63	62	65	0	19		0,48		0,22	0,29	0,28	0,27
LAM ...	24,8	27,3	27,7	27,9	28,2	29,2	29,5	29,7	29,9						
	0,11		0,04												
	4		8,5												
BEAU ...	13,7	16,3	17,1	17,3	17,5	17,7	17,8	18							
	1,3	0,15	0,15	0,03	0,01	0,01	0,01	0,03							
	10	6	19	11	6	6	5	16							

ELIMINATION URINAIRE

1ère ligne : radio-activité urinaire totale % dose - bilan cumulatif

2ème ligne : élimination quotidienne de I* organique

3ème ligne : % de la quantité de radioactivité quotidienne sous forme I* organique

Le taux de 150 γ est en règle considéré comme normal, mais il peut varier dans d'assez larges proportions en particulier en fonction de la qualité de l'alimentation. En cas de carence iodée (114) l'élimination descend rarement en dessous de 10 à 40 γ .

Il n'a pu être pratiqué de dosage d'iode protidique urinaire.

Malgré ces réserves 50 % de l'iode urinaire se trouve sous forme hormonale chez deux malades (ADA..., CAP...).

Il s'agit donc là d'une perte rénale "obligatoire" d'iode puisqu'elle est liée à la perte d'hormone, fonction elle-même de la protéinurie.

E - LA RADIO-ACTIVITE FECALE a pu être mesurée chez 4 malades ; chez l'un d'entre eux la mesure a pu être poursuivie jusqu'au 14ème jour : dans ce cas, la radio-activité totale éliminée n'a pas excédée 1,5 % de la dose traceuse, encore 1 % a-t-il été éliminé le second jour du test en raison d'une diarrhée profuse transitoire.

La voie fécale ne constitue donc pas un mode de déperdition de l'iode, indispensable à la synthèse des iodothyronines.

Mais il est bien clair que cette méthode d'exploration ne renseigne pas sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes au niveau du tube digestif. En particulier une élimination massive d'hormone thyroïdienne par la bile ou par passage à travers la barrière intestinale des protéines vectrices demeure possible.

D'autres méthodes d'exploration seraient à envisager qui tiendraient compte des désiodations possibles durant le transit digestif des hormones thyroïdiennes ou de leurs dérivés.

Il ne nous a pas été possible de séparer la fraction protidique et la fraction minérale de la radio-activité fécale.

jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
FOUQ...	0,036	0,045	0,023	0,02	0,008										
ADA...	0,005	1	0	0,01	0,04	0	0	0,063	0	0,1	0	0,09	0,04	0,07	
IAM...	0,13	0,04													
BEAU...	0,017	0,02	0,28	0,52	0,40	0,53	0,17								

Radioactivité fécale

(En % de la dose) - Elimination quotidienne

F - L'ETUDE DES FORMES DE TRANSPORT DE L'HORMONE THYROIDIENNE a été réalisée grâce au test in vitro réalisé par la mise en incubation de radio-thyroxine avec du plasma ou de l'urine, puis électrophorèse et mesure de la radio-activité 1/2 cm par 1/2 cm.

Compte tenu des résultats extrêmement variables trouvés par les différents auteurs et du caractère assez approximatif des notions quantitatives qui peuvent être apportées, on peut tenter de schématiser les principaux résultats :

1 - En électrophorèse sur papier (carbonate d'ammonium) : deux faits sont à noter :

- a - Sauf chez un malade (BER...) la radio-activité au niveau de la zone des pré-albumines est absente. Ce fait nous paraît important puisque, nous le verrons, il est aussi constaté par l'autre méthode d'électrophorèse.
- b - Dans les urines la thyroxine radio-active est retrouvée de façon prépondérante au niveau de la zone inter α globuline (T.B.G.) ; cependant que dans le plasma la répartition de la radio-activité entre la zone des albumines et celle des globulines est variable.

Le taux de fixation au niveau de la zone des albumines est plus élevé chez les deux malades où l'hypo-albuminémie était moins importante (FOUQ..., BEAU...).

On peut en conclure que l'élimination urinaire de T.B.G. est proportionnellement plus importante que celle de l'albumine. Cependant, le taux de T.B.G. sérique (ou plus exactement sa capacité de fixation) n'est pas pour autant toujours diminué.

Ces conclusions tirées de la comparaison entre la répartition de la T 4 marquée dans le plasma et dans l'urine sont justifiées.

En effet, chaque fois la même quantité de thyroxine a été mise en incubation. D'autre part, les urines ont été concentrées, de façon à amener le taux de protéines de l'échantillon examiné à un niveau identique à celui du plasma.

2 - Après électrophorèse en gel d'amidon nous avons constaté :

- dans le plasma :

- . le maximum de radio-activité est retrouvé à la partie postérieure de la zone de migration de l'albumine et au niveau des post-albumines.

Il est très souvent difficile de séparer avec netteté ces deux localisations ; la correspondance avec les données de l'électrophorèse sur papier est cependant bonne.

- . il a été retrouvé peu de radio-activité au niveau de la zone de migration des pré-albumines. Il y a là confirmation des constatations faites après électrophorèse sur papier.
- . de même il a été trouvé peu ou pas d'activité au niveau de la frontière antérieure de l'albumine (zone II) : L'hétérogénéité de l'albumine du sujet normal quant à la fixation de la thyroxine n'a pas été retrouvée chez les sujets étudiés.

- dans les urines :

On peut semble-t-il séparer en deux groupes les résultats obtenus :

- a - deux fois (BEAU..., FOUQ...) le maximum de radio-activité prenant parfois l'allure d'un pic exclusif, se trouve localisé très en arrière de l'albumine. Ce pic radio-actif se trouve situé au niveau de la zone de migration habituelle des $S_{\alpha 2}$ globulines. Mais la coloration des protéines n'a pas permis de mettre en évidence de tache à ce niveau. Il faut donc admettre qu'existe dans les urines de ces deux malades une protéine en très faible quantité mais dont la capacité de fixation de la T 4 est grande. L'absence, ou plus exactement la non reconnaissance de cette protéine dans le plasma laisse à penser qu'elle y est présente en très faible quantité.

P L A S M A		U R I N E S
FOUQ...	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 50 % 50 %	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 64 % 36 %
ADA...	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 50 % 30 %	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 73 % 27 %
BER...	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 63 % 20 % 17 %	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 57 % 28 % 14 %
BEAU...	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 45 % 55 %	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 79 % 17 % 4 %
CAP...	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 75 % 18 % 7 %	" $\alpha_1\alpha_2$ " Alb 67 % 30 %

Répartition de la Radio-activité après électrophorèse sur papier (carbonate d'ammonium) de T 4*
incubée avec plasma ou urines (concentrées).

b - Trois fois, au contraire, la répartition de la radio-activité rappelle celle observée dans le plasma. Cependant, dans ces cas, il a été de plus noté une tache radio-active à l'endroit habituel de migration des β globulines.

Peut être ceci est-il à rapprocher des observations récemment publiées de TATA (123) qui note une tache radio-active de même localisation dans le plasma des sujets normaux.

EN RESUME : malgré l'hypo-albuminémie, il persiste une fixation importante de la thyroxine sur cette protéine. La fixation de la thyroxine sur la protéine migrant en avant de l'albumine semble très modeste, voire absente. C'est essentiellement la T.B.G. qui fixe la thyroxine dans l'urine malgré la présence massive d'albumine dans les urines. Mais peut-être cette dernière protéine n'est-elle pas homogène puisqu'en gel d'amidon apparait un pic radio-actif parfois prépondérant de migration plus lente que la T.B.G.

L'abaissement du taux de P.B.I. 127 est indiscutablement un des traits les plus caractéristiques des perturbations "thyroïdiennes" au cours du syndrome néphrotique. C'est pourquoi nous envisagerons successivement, compte tenu des données recueillies dans la littérature et de nos constatations personnelles, les causes et les conséquences de l'abaissement de l'iode protidique plasmatique.

A - EN CE QUI CONCERNE LES CAUSES DE LA DIMINUTION DU P.B.I. 127, CHACUN SAIT QU'ON PEUT EN IMAGINER CINQ :

1 - Diminution apparente due à une inflation de l'espace iode hormonal extra thyroïdien. Il ne s'agit alors pas à proprement parler d'une baisse du P.B.I. 127.

2 - Déperdition hormonale urinaire

3 - Déperdition hormonale intestinale.

4 - Diminution du taux d'iode hormonal par dégradation exagérée

5 - Enfin, un défaut de sécrétion thyroïdienne.

1 - L'inflation de l'espace iode protidique peut être a priori envisagé. Il n'en est cependant rien : les mesures de l'espace de diffusion hormonale (T 4 marquée) ont montré à RASMUSSEN (88), de GENNES (47) que celui-ci était diminué au cours du syndrome néphrotique. Il existe donc une diminution du pool extra-thyroïdien d'iode organique qui normalement est de 500 γ d'Iode (61).

2 - Un rôle majeur dans la diminution du P.B.I. 127 revient à la perte hormonale urinaire.

Contre l'opinion que nous avons précédemment rapportée, de RECAN et RIGES qui estiment que la déperdition hormonale urinaire est à peine exagérée au cours du syndrome néphrotique s'inscrivent :

a - les expériences menées grâce à la thyroxine radio-active qui montrent toutes une élimination urinaire très exagérée par rapport à celle du sujet normal.

On peut certes critiquer cette méthode d'exploration mais les résultats rapportés sont trop nets pour pouvoir être négligés.

b - Nos constatations personnelles.

Par les méthodes employées (Séparation sur colonne, précipitation par l'acide trichloracétique), il n'existe pas normalement d'iode protidique urinaire décelable chez le sujet normal. Or, chez nos malades, il en a été constamment retrouvé à des taux il est vrai variables.

Chez deux malades (ADA..., CAP...) la quantité d'iode hormonale radio-actif atteignait de 40 à 60 % de la radio-activité totale urinaire. Ces deux malades présentaient un syndrome néphrotique évident avec protéinurie massive.

Chez les autres malades où la protéinurie était moins importante, la déperdition d'iode protidique radio-actif était, elle-aussi, moins importante (5 à 15 %).

Certes, on peut discuter la valeur quantitative de la méthode employée. Il est bien clair qu'il serait intéressant de connaître la quantité exacte de la sécrétion thyroïdienne qui subit une élimination urinaire. En effet, même si on exprime la radio-activité liée à l'iode hormonal en fonction de la dose de radio-activité ingérée, il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus d'un malade à l'autre.

La fonction de sécrétion thyroïdienne est évidemment variable suivant les sujets.

Une des conséquences de cette déperdition d'iode protidique est une diminution de l'élimination des iodures puisque l'élimination urinaire globale peut être considérée comme normale chez tous nos malades. Mais le fait important est l'élimination quasi obligatoire d'iode sous forme protidique. Cette élimination échappe au contrôle que le rein exerce normalement sur l'élimination iodée. En l'absence de dosages quotidiens d'iode urinaire, il ne nous est pas possible d'établir un parallèle exact entre l'importance de la protéinurie et celle de la déperdition d'iode hormonal.

- c - Les résultats que nous avons recueillis ne nous permettent pas de conclure définitivement quant au mode d'excrétion de la thyroxine sous une forme libre ou liée à une protéine. Cependant deux arguments plaident nous semble-t-il dans ce sens :
- les tracés d'électrophorèse que nous avons obtenus dans le plasma et dans l'urine nous font penser que c'est l'élimination de l'albumine et de la T.B.G. qui entraîne celle de la T 4.
 - D'autre part, la perte hormonale, d'autant plus exagérée que la protéinurie est plus importante, nous semble être aussi un argument en faveur de cette hypothèse.

Nous rappellerons que KALANT avait trouvé une relation linéaire entre la quantité d'iode protéique éliminée et la protéinurie (64).

- d - L'existence dans les urines d'une protéine fixatrice de thyroxine de migration plus lente que la T.B.G., en gel d'amidon, pose le problème de l'élimination par le rein d'une protéine non retrouvée dans le plasma. En effet, nous n'avons chez aucun de nos malades retrouvé de radio-activité plasmatique au même endroit que dans l'urine. D'autre part, dans l'urine,

il n'existe pas de tache protéique au niveau du pic radio-actif. Cependant, ceci peut être du, (comme c'est le cas pour la T.B.G. a une concentration très faible de protéine). Enfin, dans le plasma, la répartition des protéines est normale dans la zone correspondant à celle où se trouve le pic radio-actif urinaire.

Ainsi est-on conduit à envisager la possibilité qu'une protéine urinaire est parfois retrouvée dans les urines des néphrotiques, protéine fixant de façon importante la thyroxine. A moins que n'existe une modification de structure d'origine rénale, d'une protéine circulante, on peut envisager qu'il s'agit d'une protéine très faiblement présente dans le plasma et éliminée de façon massive.

Rappelons que TATA (123) a signalé la présence dans le plasma d'une protéine migrant en arrière de la T.B.G. et fixant la thyroxine.

En résumé, donc, la perte d'iode hormonal, accompagnant les protéines qui le transportent dans le plasma nous paraît être un fait important au cours du syndrome néphrotique.

- 3 - La déperdition d'hormone thyroïdienne par voie intestinale a été avancée, nous l'avons vu, comme une cause de la diminution du P.B.I 127.

Nos résultats ne nous permettent pas de conclure de façon définitive.

Il nous semble cependant certain qu'il n'existe pas par cette voie une déperdition iodée importante.

Ceci n'exclue évidemment pas une sécrétion exagérée de thyroxine par le foie, ou une élimination intestinale exagérée des protéines servant au transport des hormones thyroïdiennes.

Des protocoles expérimentaux différents doivent être envisagés pour étudier ce point particulier du métabolisme intestinal des hormones thyroïdiennes au cours du syndrome néphrotique.

Dans tous les cas, il apparait clairement que s'il existe une déperdition hormonale intestinale, l'iode est, lui, récupéré en quasi totalité après qu'il ait été détaché de la molécule de thyroxine par un processus enzymatique. Il y aurait là une compensation relative à cette déperdition, l'iode ainsi récupéré pouvant de nouveau être incorporé dans une nouvelle molécule de thyroxine.

Au total : l'examen de la radio-activité fécale par la méthode que nous avons employée ne laisse apparaitre aucun trouble. Mais de toutes façons, s'il existe une fuite hormonale intestinale ceci constitue une cause de l'inflation de l'espace iode.

4 - Le rôle de l'hypoprotéïnémie :

TATA (121) a montré que le taux de protéinémie influençait la désiodation spontanée de la thyroxine. Toutes les protéines ne jouent pas de ce point de vue un rôle comparable, et les protéines normalement fixatrices d'hormone sont particulièrement efficaces. L'absence habituelle de T.B.P.A., la diminution de l'albumine et celle de la T.B.G. que nous avons constatées sur les électrophorèses pratiquées, entraînent probablement une désiodation et partant une diminution d'activité de l'hormone circulante.

Il ne faut cependant vraisemblablement y voir qu'un phénomène secondaire.

En effet, les perfusions d'albumine ne modifient pas le taux du P.B.I. 127 au cours du syndrome néphrotique (83) comme au cours des cirrhoses (où le P.B.I 127 a été trouvé parfois abaissé) (68).

D'autre part, après injection de T 4 marquée, RECONT et RIGGS n'ont pas trouvé une répartition des iodo-amino-acides différente de celle du sujet normal (91).

5 - Reste le problème d'une diminution de la sécrétion thyroïdienne

Nous avons déjà donné les arguments qui nous font rejeter

cette possibilité (demi-vie de l'iode intra-thyroïdien normale, indice de conversion plasmatique normal, rapport H/P normal).

Quant à la fixation exagérée et retardée de l'iode 131 par le corps thyroïde, elle témoigne nous semble-t-il d'un autre phénomène que celui d'une hypersécrétion - et d'ailleurs, on sait bien que cette partie de la courbe de fixation thyroïdienne ne saurait être regardée comme un témoin de la sécrétion thyroïdienne et que dans son interprétation, on doit tenir compte du captage absolu d'iode par la thyroïde.

- 6 - Si bien qu'en définitive le facteur principal dans la diminution du P.B.I. 127 nous semble bien être une déperdition urinaire.

Une déperdition fécale éventuelle, que nous n'avons pas mise en évidence, n'entraînerait, nous l'avons vu, qu'une perte de la portion protéique de l'hormone. Nous avons vu en effet que l'iode était conservé. Plus accessoire apparaît la possibilité d'une diminution du taux d'hormone circulant par désiodation spontanée. Un défaut de sécrétion thyroïdienne ne saurait être en cause.

B - LA CONSEQUENCE DE LA BAISSSE DU TAUX PLASMATIQUE D'HORMONE CIRCULANTE

L'abaissement du taux de P.B.I. 127 au cours du syndrome néphrotique est du même ordre que celui rencontré au cours de l'insuffisance thyroïdienne. Malgré cela, il n'existe pas de signes cliniques d'hypothyroïdie et il faut donc envisager des mécanismes compensateurs à la baisse du taux d'hormone circulante.

Inversement, l'administration d'hormone thyroïdienne ou d'extrait thyroïdien est bien tolérée, en règle par les malades.

Enfin, l'abaissement du P.B.I. 127 explique-t-il la fixation thyroïdienne exagérée d'iode radio-actif ?

- 1 - Les mécanismes compensateurs à la baisse du taux d'hormone circulante

L'euthyroïdie habituelle des malades atteints de syndrome

néphrotique oblige à admettre que les besoins en hormones sont normalement couverts. On sait qu'à l'intérieur même de la cellule la dégradation (désiodation, désamination, décarboxylation) dont le résultat est une inactivation, ou au moins aboutit à des dérivés moins actifs (105), est activement protégée par les protéines intra-cellulaires (LISSITZKY 71 - 72).

Il faut donc admettre que, si une quantité diminuée d'hormone est fournie à la cellule, elle est mieux protégée, mieux utilisée.

Nous avons vu que tel devait bien être le cas puisque non seulement le taux, mais le pool d'iode hormonal, était diminués au cours du syndrome néphrotique.

Il est donc vraisemblable qu'existe un taux de pénétration cellulaire exagéré de l'hormone thyroïdienne, compte tenu du taux d'hormone circulant.

ROBBINS (102) INGBAR (62) pensent en effet que la diminution du taux de fixation de T.B.G. plasmatique est un argument en faveur de cette manière de voir.

Chez les malades que nous avons examinés (bien qu'il n'ait pas été pratiqué de mesure du taux de saturation de la T.B.G.) la présence en plus grande quantité de T.B.G. dans l'urine que dans le plasma rejoint les constatations de INGBAR (62) qui note que la capacité de fixation de la thyroxine par la T.B.G. par gramme de protéine est plus élevée dans l'urine que dans le plasma.

De plus, nous avons constaté que la thyroxine n'était pas fixée (dans les urines comme dans le plasma) au niveau de la zone des préalbumines.

Des constatations analogues ont été faites par FIASCHI (41).

Si la capacité de fixation des transporteurs principaux est diminuée, on doit donc penser que l'hormone se trouve fixée sur des transporteurs secondaires, en pratique l'albumine, dont la thyroxine est plus facilement "détachable" pour se fixer sur les protéines tissulaires (62).

De fait, aux concentrations de thyroxine que nous avons utilisés pour les test in vitro, la fixation au niveau de l'albumine est moins importante (5 - 62) chez le sujet normal que celle que nous avons trouvée chez nos malades.

On connaît, de rares exemples il est vrai, où la T.B.G. fait défaut. Dans ces cas, le P.B.I. est abaissé, mais l'état clinique est celui d'enthyroïdie (62 - 118) (l'administration d'androgène conduit aux mêmes résultats) (39).

En résumé, au cours du syndrome néphrotique, malgré l'hypoalbuminémie, la thyroxine se fixe de façon vraisemblablement anormalement élevée au niveau de l'albumine. Sa pénétration cellulaire, et donc son utilisation, s'en trouvent facilitées.

La diminution très probable du taux de T.B.G. s'explique par sa déperdition urinaire, cependant que pour expliquer la diminution elle aussi vraisemblable de T.B.P.A. il faut évoquer la possibilité d'un défaut du métabolisme protidique.

En ce qui concerne ce dernier point, rappelons que le taux de T.B.P.A. a été trouvé diminué dans l'hyperthyroïdie (94).

Peut-être s'y ajoute-t-il une inactivation cellulaire moins importante, les protéines fixatrices d'hormone, et indispensables à leur action empêchant son inactivation.

2 - C'est par des mécanismes identiques à ceux déjà évoqués que s'explique nous semble-t-il la bonne tolérance des extraits thyroïdiens ou de la thyroxine, au cours du syndrome néphrotique :

a - le caractère normal des relations hypophyso-thyroïdiennes au cours du syndrome néphrotique suggère que l'administration d'extraits thyroïdiens freine l'activité thyroïdienne comme chez le sujet normal. Nous n'avons malheureusement pas pu explorer de malades avant et après administration d'extrait thyroïdien. Tout au plus, pouvons nous remarquer que la seule courbe où le maximum de fixation ne dépasse pas 60 % à la 24ème heure a été observée chez un malade ayant pris pour la dernière fois de l'extrait thyroïdien trois semaines avant l'ex-

ploration thyroïdienne. Ce délai est généralement admis cependant comme suffisant pour entreprendre une étude de la fixation thyroïdienne valable par l'iode 131 .

- b - Bien que les capacités totales de fixation de T₄ par les protéines plasmatiques soient diminuées, elles demeurent cependant suffisantes à fixer un excès d'apport .

La fixation de T₄ sur l'Albumine chaque fois que les transporteurs principaux sont diminués ou absents, facilite l'élimination urinaire.

Il a, de ce fait, été noté (91) que chaque fois que le P.B.I. plasmatique était augmenté de façon artificielle, le P.B.I. urinaire augmente de façon proportionnelle.

Il est donc extrêmement vraisemblable que l'administration d'extrait thyroïdien est suivie d'une perte hormonale considérable. Les diagrammes électrophorétiques que nous avons obtenus chez nos malades sont très compatibles avec cette possibilité.

- c - Il nous est évidemment difficile de préciser si existe également une déperdition fécale pour les raisons que nous avons exposé.
- d - Le rôle d'une désiodation exagérée peut également être envisagée.
- e - On peut donc penser que la pénétration cellulaire de l'hormone n'est pas exagérée. Si, cependant, tel était le cas, il resterait à discuter si les mécanismes de régulation intracellulaires fonctionnent normalement.
- f - Au total, l'administration d'extrait thyroïdien est bien toléré, généralement, chez le néphrotique, car la sécrétion thyroïdienne est freinée normalement, son élimination urinaire est massive et que, de ce fait, il n'existe pas une pénétration cellulaire exagérée d'hormone thyroïdienne.

- 3 - L'abaissement du taux de P.B.I. plasmatique explique-t-il à soi seul l'exagération de la fixation thyroïdienne d'iode 131 ?

Très schématiquement on sait qu'un maximum élevé de fixation thyroïdienne d'I 131 peut correspondre à deux éventualités :

soit une hyperthyroïdie vraie
soit un état de carence iodée.

- La première hypothèse ne peut, on l'a vu, être retenue en l'absence de signes cliniques et biologiques d'hyperthyroïdie.
- La seconde éventualité, au contraire, nous paraît plus vraisemblable, pour les raisons suivantes :

- a - l'abaissement du taux d'hormone circulant devrait non seulement entraîner une fixation exagérée mais encore une production hormonale accrue, ce qui n'est pas le cas.
- b - le régime sans sodium entraîne, pourvu qu'il soit longtemps poursuivi (comme l'ont montré Koenig et coll. (66) et Parker et coll. (79) une diminution importante de l'apport en Iode. Tel était bien le cas pour nos malades qui suivaient un régime sans sodium depuis au moins trois mois. Au moment de l'examen la ration quotidienne ne comportait pas plus de 500 mg de sodium.
- c - Un témoin de cette diminution du capital d'iodure disponible est l'avidité des glandes salivaires pour l'iode constatée chez deux de nos malades. Il existe donc une diminution de la concentration en iodure au niveau de ces glandes.

La captage exagéré d'iode constitue ainsi des "réservoirs" extra thyroïdiens. L'élimination secondaire par la sécrétion salivaire de l'iode ainsi accumulé peut expliquer le maximum non seulement élevé mais tardif de la fixation thyroïdienne.

- d - Enfin la régulation rénale du métabolisme de l'iode n'est pas convenable au cours du syndrome néphrotique. On sait en effet (114) que chaque fois qu'existe une diminution du pool

d'iodure disponible l'élimination rénale diminue de façon considérable, préservant ainsi le capital iodé.

L'iodurie, obligatoire, pusique liée à la protéinurie constitue donc une cause supplémentaire du déficit iodé.

Chez les malades étudiés, l'élimination urinaire totale d'I 131 peut être considérée comme normale (compte tenu de la fixation thyroïdienne). Mais dans tous les cas, une portion non négligeable (et parfois considérable (ADA..., CAP..)) de l'iode urinaire se trouve sous forme d'iode organique.

Ainsi y a-t-il à la fois déficit hormonal et déficit iodé.

Le rein demeure capable d'accroître l'élimination urinaire d'iodure : chez deux de nos malades (ADA..., LAM...) la pratique au cours de l'exploration par I 131 d'urographie intra-veineuse ou d'un test intra-dermique à l'iode a entraîné une élimination d'iodure radio-actif exagérée sans que, l'élimination de l'iode hormonal soit sensiblement modifiée.

La survenue d'une insuffisance rénale (diminuant l'élimination d'iodure) la diminution de la protéinurie (diminuant l'élimination d'hormone thyroïdienne) permettent le retour à la normale du taux d'iode plasmatique. Tel est bien le cas chez un de nos malades (BER...) où l'iodémie plasmatique abaissée (2 γ %) alors que n'existait pas d'insuffisance rénale est normale (8 γ %) au stade d'insuffisance rénale sévère quelques mois plus tard.

En résumé la fixation anormalement élevée d'I 131 par la thyroïde au cours du syndrome néphrotique trouve son explication dans un état de carence iodée - dont la perte hormonale urinaire est la cause.

Elle est aggravée par une carence d'apport (régime sans sodium).

Quant au caractère tardif du maximum de fixation, chez les malades n'ayant pas d'insuffisance rénale, il est expliqué par la mise en circulation d'iodure primitivement stocké dans des "réservoirs" extra-thyroïdiens dont les glandes salivaires sont un exemple.

C O N C L U S I O N S

Connus de longue date, les troubles du fonctionnement thyroïdien au cours des syndromes néphrotiques ne sauraient être considérés comme la cause de ce syndrome. Ils représentent, au contraire, une des conséquences de celui-ci. Le présent travail s'est attaché à élucider le mécanisme par lequel le syndrome néphrotique peut avoir pareil retentissement.

Il a notamment été réalisé grâce aux tests classiques d'exploration de la fixation thyroïdienne, de l'élimination urinaire, de la radioactivité plasmatique, et fécale après administration d'iode 131. De plus, l'étude des formes de transport plasmatique de l'hormone thyroïdienne a été entreprise par l'électrophorèse des protéines après incubation in vitro avec la thyroxine marquée.

De la même manière a été étudiée l'élimination hormonale urinaire.

1 - Il existe au cours du syndrome néphrotique une diminution du taux d'hormone thyroïdienne circulante. Cette diminution paraît résulter d'une perte urinaire allant de pair avec la protéinurie.

2 - En contraste avec cette diminution du taux de l'hormone thyroïdienne, il n'existe pas de signe clinique et biologique d'insuffisance thyroïdienne.

3 - Ce contraste est probablement explicable par une pénétration cellulaire d'hormone thyroïdienne facilitée par les anomalies du transport plasmatique de ces hormones. En pratique, la quantité d'hormone liée aux transporteurs principaux que sont la préalbumine et la "thyroxin binding globulin" se trouve diminuée. Au contraire une portion plus im-

portante que chez le sujet normal est retenue par l'albumine. La liaison plus lâche ainsi contractée permet à l'hormone thyroïdienne d'être plus facilement cédée aux protéines intra-cellulaires. Au total, c'est ainsi une quantité suffisante d'hormone qui est délivrée par les besoins du métabolisme cellulaire.

4 - Quant à la fixation exagérée d'iode 131 par la thyroïde, elle nous paraît trouver son explication dans une diminution du pool d'iodure extra thyroïdien circulant.

Vu, le Président de Thèse,
Professeur J. HAMBURGER

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLISON A.C. - Identification of human serum proteins binding Iron, copper, and thyroid hormones by starch gel electrophoresis. *Experientia*, 15, 281-284, 1959.
- 2 - ANDREANI D., GRASSI B., PAGNI G., ANDREOLI M. - Osservazioni sul ricambio glicoprotidico nelle nefropatie. *RASS FISIOPAT CLIN THERAP*, 28, 958, 1956.
- 3 - BALFOUR W.E., TUNNICLIFFE H.E. - Thyroxin binding by serum proteins. *J. Physiology*, 153, 179-198, 1960.
- 4 - BARAC G. - Recherches sur le fonctionnement de la thyroïde dans 3 cas de néphrose lipoïdique. *Rev. Med. Liège*, 10, 131, 1955.
- 5 - BEIERWALTES W.H., ROBBINS J. - Familial increase in the thyroxin binding sites in serum α globulins. *J. Clin. Invest.* 38, 1683-1688, 1959.
- 6 - BERNHEIM M., BERGER M., Mme RONIN - Etude de la fonction thyroïdienne au cours du syndrome néphrotique. *ANN. PEDIATRIE*, 36, 166-178, 1960.
- 7 - BERSON S.A., YALOW R.S., SORRENTINO J., ROSWITT B. - The determination of the thyroidal and renal plasma I_{131} clearance rates as a routine diagnostic test of thyroid function. *J. CLIN. INVEST.* 31, 141-158, 1952.
- 8 - BERSON S.A., YALOW R.S. - Quantitative aspects of Iodine metabolism
The exchangeable organic iodide pool and the rate of thyroid

secretion, peripleral degradation and fecal excretion of endogenously organically bound iodine.

J. CLIN. INVEST. 33, 1533-1552, 1954.

9 - BERSON S.A. - Pathways of iosine metabolism

AMER. J. MED. 20, 653, 1956.

10 - BLANQUET P., MEYNIEL G., SAVOIE J.C. - Résines échangeuses d'ions et Métabolisme thyroïdien. Détermination quantitative portant sur le plasma.

C.R. ACAD. SCIENCES, 250, 217, 1960.

11 - BLUMBERG B.S., ROBBINS J. - Thyroxine - Serum protein complexes. Single dimension gel and paper electrophoresis studies.

ENDOCRINOLOGY, 67, 368-378, 1960.

12 - BLUMBERG B.S., FARER L., RALL J.E., ROBBINS J. - Thyroxine serum complexes : two dimensional gel and paper electrophoresis studies.

ENDOCRINOLOGY, 68, 25-35, 1961.

13 - CAMERON C. - Radio-iodine compounds of human urine after I_{131} therapy I Fractionnation.

BIOCH. J. 74, 329-332, 1960.

14 - CAMERON C. - Radio-iodine compounds of human urine after I_{131} therapy II Chromatographic comparison with iodine compounds of known structure.

BIOCH. J. 74, 333-338, 1960.

15 - CHRISTENSEN L.K. -A method for determination of free non-protein bound thyroxine in serum.

SCAND.J. CLIN. and LAB. INVEST. II, 311-326, 1959.

16 - CHRISTENSEN L.K. - Free non protein-bound thyroxine -

Acta Med. Scand. 166, 133-140, 1960.

- 17 - CHRISTENSEN L.K., LITONJUA A.D. - Is thyroxin binding by pre-albumin of physiological importance ?
J. Clin. Endocr. Metab. 21, 104-106, 1961.
- 18 - CHRISTENSEN L.K. - Some factors influencing the binding of l.thyroxin by proteins.
Acta Endocr. 36, 230-236, 1961.
- 19 - CLAUSEN J., MUNKNER T. - Thyroid hormones binding proteins in human serum characterized by immuno electrophoresis and auto radio-graphic tracing.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 104, 40-42, 1960.
- 20 - COURSAJET J., RICHEL G., NORDMANN R., HAMBURGER J. - Elimination des albumines marquées par l'I₁₃₁ chez le sujet atteint de Néphrose lipoïdique.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 68, 1178-1186, 1952.
- 21 - CROSNIER J., JOSSO F. - Traitement des syndromes néphrotiques in Actualités Néphrologiques Hôpital Necker,
Ed. Flammarion, Paris 1960, p. 177.
- 22 - CRUCHAUD S., MAHAH C., SCAZZIGA B., VANOTTI A. - Fonction thyroïdienne et Néphrose lipoïdique.
Schw. Med. Wsch., 84, 478-481, 1954.
- 23 - CRUCHAUD S., BERAUD T., CRUCHAUD J., VANOTTI A. - Etude du métabolisme de la thyroxine dans un cas de syndrome néphrotique.
Schw. Med. Wsch. 88, 610-613, 1958.
- 24 - DOWLING J.T., FREINKEL N., INGBAR S.H. - Thyroxin binding proteins in pregnancy.
J. Clin. Invest. 35, 1263-1270, 1956.
- 25 - EPSTEIN A.A. - The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis.
J.A.M.A. 69, 444-447, 1917.

- 26 - EPSTEIN A.A. - Clinical types of chronic parenchymatous nephritis.
Treatment and results.
Med. Clin. N. Amer. 4, 145-178, 1920.
- 27 - EPSTEIN A.A. - Further observation on the treatment of chronic
nephrosis
Amer. J. Med. Sci. 163, 167-186, 1922.
- 28 - EPSTEIN A.A. - Clinical course and therapic management of chronic
nephrosis.
Med. Clin. N. Amer. 5-1067, 1922.
- 29 - EPSTEIN A.A. - LANDE H. - Studies on blood lipoids.
Arch. Int. Med., 30, 563-1922.
- 30 - EPSTEIN A.A. - Thyroïd therapy and thyroïd tolerance in chronic
nephrosis.
J.A.M.A. 87, 913-918, 1926.
- 31 - EPSTEIN D., CANTAROW A., FRIEDBERG G., PASCHKIS K.E. - Inhibition
of thyroïd function by cortisone and A.C.T.H. in hypophysec-
tonized rats.
Proc. Soc. Exper. Biol.(N.Y.)82, 50-53, 1953.
- 32 - ETLING N., BARKER S.B. - Dieiodination of thyroxin by heat killed
rat kidney cortex.
Endocr. 65, 95-100, 1959.
- 33 - ETLING N., VALLEE G. - Localisation des iodo-aminoacides marqués du
plasma humain sur leur support protéique après administration
thérapeutique d'I₁₃₁ à des sujets porteurs de cancer thyroï-
dien
Rev. Fr. Et. Clin. Biol. (à paraitre)
- 34 - ETZWILLER - Hypothyroïdism and Nephrosis.
J.Dis. Child. 100, 587-1960

- 35 - FARR L.E. - Basal metabolic rate of young children with nephrotic syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 56, 309-312, 1938.
- 36 - FARR L.E., GAMBLE S.L., FOSTER C.G., ROBERTSON J.S. - Thyroid function in young children with nephrotic syndrome
Amer. J. Dis Child, 82, 247-1951.
- 37 - FAUVERT R. - Le goitre simple averse d'iode.
Entretien de Bichat, Paris, 1954, p. 227-230.
Exp. Sc. Fr. Editeur.
- 38 - FAUVERT R., LOVERDO A. - Etude statistique de l'exploration thyroïdienne par l'Iode ¹³¹
Sem. Hop. Paris 30, 4223-4235, 1954.
- 39 - FEDELMANN D.D., ROBBINS J., RALL J.E. - Effects of methyltestosterone on thyroid function, thyroid metabolism and thyroxin binding proteins.
J. Clin. Invest 37, 1024-1030, 1958.
- 40 - FIASCHI E., CAMPANNACCI L., ANDREOLI M. - La funzione della tiroide ed il metabolismo dello iodo nella sindrome nefrosica paranefritica ed in alcune altre nefropatie mediche.
Min. Med. 50, 3642-3652, 1959.
- 41 - FIASCHI E., ANDREOLI M. - Le transport plasmatique des hormones thyroïdiennes dans le syndrome néphrotique.
ANN. ENDOCR. 20, 458-465, 1959.
- 42 - FLETCHER K. - The fractionation of urinary iodine
I - Method of analysis II - Metabolites excreted during treatment of carcinoma of the thyroid.
Bioch. J. 67, 136-146, 1957.

- 43 - FREINKEL N., INGBAR S.H. - Concentration gradients for inorganic I_{131} and chlorid in mixed human saliva.
J. Clin. Invest, 32, 1077-1084, 1953.
- 44 - FREINKEL N., DOWLING J.T., INGBAR S.H. - The interaction of thyroxin with plasma proteins in localisation of thyroxine binding proteins in Cohn fractions of plasma.
J. Clin. Invest. 34, 1698-1709, 1955.
- 45 - FREINKEL N., INGBAR S.H., DOWLING J.T. - The influence of extra-cellular thyroxin binding protein upon the accumulation of thyroxin by tissue slices.
J. Clin. Invest. 36, 25-37, 1957.
- 46 - GAUTIER E., KOENIG M.P. - Goitre et Néphrose.
Helv. Paed. Act. 13, 537-550, 1958.
- 47 - de GENNES J.L., LAUDAT P., BAILLET J., BRICAIRE H., de Gennes L.
Etude de la dégradation de la thyroxine radioactive dans différents états endocriniens.
Ann. Endocr. 20, 466-480, 1959.
- 48 - GORDON A.H., GROSS J., O'CONNORD, PITTRIVERS R. - Nature of the circulating hormone - plasma protein complexes.
Nature, 169, 19-20, 1952.
- 49 - GUIGNARD J., DUCOMMUN P. - L'action de la cortisone et de la prednisone sur les glandes endocrines de l'homme.
Schwz. Med. Wschr. 88, 427-432, 1958.
- 50 - HAMBURGER J. - Traitement de la néphrose lipoïdique
in Acquisitions Médicales récentes, Paris 1952 p.209-228
Flammarion Edit.
- 51 - HAMBURGER J. - La biopsie rénale dans le syndrome néphrotique
in Journées médicales annuelles de Beaujon-Clichy Paris 1961
p. 25-34 Flammarion Editeur
- 52 - HAMOLSKY M.W., ELLISON H.E., FREEDBERG A.S. - The thyroïd hormone - Plasma protein complexes in man. I Differences in different state of thyroïd function. J. Clin. Invest. 36, 1486-1497, 1957.

- 53 - HAMOLSKY M.W., GOLODETZ A., FREEDBERG A.S. - The thyroid hormone - plasma protein complexes in man III Farther studies on the use of in vitro red cell uptake of ¹³¹I l triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function.
J. Clin. Endocr. Metabol. 19, 103-116, 1959.
- 54 - HAMOLSKY M.W., FISCHER D.B., FREEDBERG A.S. - Farther studies on the plasma protein hormone complex
Endocr. 66, 780-786, 1960.
- 55 - HAMOLSKY M.W., FREEDBERG A.S. - The thyroid.
N. Engl. J. Med. 262, 70-78, 1960.
- 56 - HAMOLSKY M.W., STEIN M., FISCHER D.B., FREEDBERG A.S. - Further studies of factors affecting the plasma thyroid hormone complex
Endocr. 68, 662-680, 1961.
- 57 - HILL S.R., REISS R.S., FORSHAM P.H., THORN G.W. - The effects of A.C.T.H. and cortisone on thyroid function. Thyroid adreno-cortical relationship.
J. Clin. Endocr. 60, 1375-1400, 1950.
- 58 - HOLSTI O. - Nephrose et hypothyreose.
Acta Med. Scand. Supp 196, 128, 285-295, 1947
- 59 - INGBAR S.H., FREINKEL N. - Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis.
J. Clin. Invest. 34, 808-819, 1955.
- 60 - INGBAR S.H. - Prealbumin : thyroxin binding protein of human plasma
Endocr. 63, 256-259, 1958.
- 61 - INGBAR S.H. - The intercation of the thyroid hormones with the protein of human serum.
ANN. N.Y. Acad. Sci. 86, 440-453, 1960.

- 62 - INGBAR S.H., FREINKEL N. - Regulation of the periplenal metabolism of the thyroïd hormones.
Rec. Prog. in Horm. Res. 16, 353-397, 1960
- 63 - JALLUT O. - L'examen de la fonction thyroïdienne au radio-iodé
Helvet. Med. Act. 28, 216-251, 1961.
- 64 - KALANT N., MAC INTYRE W.C., WILANSKY D.L. - Thyroïd function in experimental nephrotic syndrome
Endocr. 64, 333-343, 1959.
- 65 - KLOTZ H.P., LUMBROSO P. - Notes sur les fixations portes d'I₁₃₁ par la thyroïde sans hypersecrétion thyroïdienne.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 68, 794-797, 1952
- 66 - KOENIG M.P., GAUTIER E., NUSSLE P., VERAGUTH P., MASSIMI C.
Fonction thyroïdienne dans le syndrome néphrotique de longue durée.
Ann. Ped. (Basel) 192- 246, 1959.
- 67 - KOUTRAS D.A., ALEXANDER W.D., BUCHANAN W.W., CROOKS J., WAYNE E.J.
Studies of stable iodine metabolism as a guide to the interpretation of radioiodine tests.
Acta Endocr. 57, 597-606, 1961.
- 68 - KYDD D.M., MANN E.B. - Precipitable iodine of serum in disorders of the liver
J. Clin. Invest. 30, 874-878, 1951.
- 69 - LASSITE R., STANBURY J.B. - The renal clearance of iodide and l. di-iodotyrosine measured simultaneously
J. Clin. Invest. 38, 784-787, 1959
- 70 - LEE R.E., VERNIER R.L., ULSTROM R.A. - The nephrotic syndrome as a complication of perchlorate treatment of thyrotoxicosis.
N. Engl. J. Med. 264, 1221-1226, 1961.

- 71 - LISSITZKY S. - Considerations actuelles sur le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes in
Atti del VIII Congresso Nazionale della societa italiana di
endocrinologia, 1959.
Ed. Giardini (Pisa)
- 72 - LISSITZKY S., ROQUES M., BENEVENT M.T. - Combinaison de la thyroxine
avec les protéines tissulaires et désiodation par les leuco-
cytes humains.
CR Soc. Biol. (Paris) 153 - 803-807, 1959.
- 73 - MYANT N.B., POCHIN E.E. - Metabolism of Radio-Thyroxin
Clin. Sci. 9, 421-420, 1950.
- 74 - MYANT N.B. - Relations between the biliary clearance rate of thyroxin
and the binding of thyroxin by the serum proteins.
J. Physiol. (London) 135, 426-441, 1957.
- 75 - MYANT N.B. - Iodine metabolism of salivary gland.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 85, 208-214, 1960.
- 76 - NAFFAH J. - Néphrose lipoïdique - Etude clinique et physio-patho-
logique. A propos de 27 cas de l'adulte.
Thèse Médecine Paris, 1953.
- 77 - NEIMANN N., PIERSON M., GENTING G., MARTIN J., GEORGES F., BURG G. -
Etude sur certains aspects du fonctionnement thyroïdien
au cours de la néphrose lipoïdique.
Arch. Fr. Ped. XVIII, 420-458, 1961.
- 78 - PALEY K.R., SOBEL E.S., YALOW R.S. - A comparison of thyroïdal
plasma clearance I_{131} and the plasma protein bound I_{131}
test for the diagnostic of hyperthyroïdism.
J. Clin. Endocr. Metab. 15, 995-1009, 1955.

- 79 - PARKER R.H., BEIERWALTES W.H. - Elevated serum protein bound iodine with dietary iodure deficiency.
J. Clin. Endocr. Metab. 22, 19-25, 1962.
- 80 - PASTEUR-VALLERY RADOT, MILLIEZ P., WOLFROMM R., COTTENOT F., SELIGMANN M. - A propos des traitements classiques et nouveaux de la Néphrose lipoidique.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 68, 1122-1130, 1952.
- 81 - PENLIK M.D., ZUETZER W.W., MEYER R. - Protein in normal and nephrotic sera with paper electrophoretic mobility of Albumin.
J. Lab. Clin. Med. 57, 206-212, 1961.
- 82 - PERRY W.F., HUGUES J.F.S. - The urinary excretion and thyroïd uptake of iodine in renal disease.
J. Clin. Invest. 31, 457-463, 1952.
- 83 - PETERS J.P., MAN E.B. - The relation of Albumin to precipitable iodine of serum.
J. Clin. Invest. 27, 397-405, 1948.
- 84 - PITT - RIVERS R. - Thyroïd hormones in the blood - Ciba Foundation Coll in Endocrinology II, 82-94, 1957.
- 85 - QUERIDO A., SCHUT K., TERPSTRA J. - Hormone synthesis in the iodine deficient thyroïd gland.
Ciba Found. Coll in Endocr. 10, 124-134, 1957.
- 86 - RALL J.E. - Iodine compound in the blood and urine of man -
J. Clin. Endoc. 10, 996-1006, 1950.
- 87 - RAPIN M. - Le traitement des cirrhoses ascitiques par extrait thyroïdien - Thèse Médecine, Paris, 1955.
- 88 - RASMUSSEN H., RAPP B. - Thyroxine metabolism in the nephrotic syndrome
J. Clin. Invest. 35, 792-799, 1956.

- 89 - RAVAUT P.P., PONT M., VIGNON G., FRAISSE M. - Considérations sur le pronostic et le traitement de la néphrose lipoïdique de l'adulte. J. Med. Lyon, 29, 307-320, 1948.
- 90 - RAYNAUD R., MINICONI P. - Néphrose lipoïdique et thyroïdite compensatrice - Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 75, 647-650, 1959.
- 91 - RECANT L., RIGGS D.S. - Thyroid function in Nephrosis. J. Clin. Invest. 31, 782-797, 1952.
- 92 - RECANT L. - An abnormality in thyroxin-binding in Nephrosis. J. Clin. Invest. 35, 730- 1956.
- 93 - RICH C., BEARN A.G. - Localisation of the thyroxin binding protein serum by starch gel electrophoresis. Endocr. 62, 687-689, 1958.
- 94 - RICHARDS J.B., DOWLING J.T., INGBAR S.H. - Alteration in the plasma-transport of thyrosin in sick patients and their relation to abnormality in graves disease. J. Clin. Invest, 38, 1935, 1959
- 95 - RIGGS D.S. - Quantitative aspect of iodine metabolism - Pharmac. Rev. 4, 284-370, 1952.
- 96 - ROBBINS J., RALL J.E., PETERMANN M.L. - Protein binding of thyroxin in normal and nephrotic serum. J. Clin. Invest., 33, 959, 1954.
- 97 - ROBBINS J., PETERMANN M.L., RALL J.E. - Thyroglobulin in serum after I_{131} therapy. Sedimentation in the ultracentrifuge. J. Biol. Chem. 208, 387-393, 1954.
- 98 - ROBBINS J., RALL J.E. - Effects of triiodothyronine and other structures analogue in thyroxin binding protein serum. J. Clin. Invest. 34, 1331-1336, 1955.

- 99 - ROBBINS J., RALL J.E. - Thyroxin binding capacity of serum in normal man. J.Clin. Invest. 34, 1324-1330, 1955.
- 100 - ROBBINS J. - Reverse zone flow electrophoresis a method for determining the thyroxin binding capacity of serum proteins. Arch. Bioch., 63, 461-469, 1956.
- 101 - ROBBINS J., RALL J.E., PETERMANN M.L. - Thyroxin binding by serum and urine proteins, in nephrosis. Qualitative aspects. J. Clin. Invest, 36, 1333-1347, 1957.
- 102 - ROBBINS J., RALL J.E. - The interaction of thyroid hormones and proteins in biological fluids. Rec. Prog. in Horm. Research, 13, 161-202, 1957.
- 103 - ROBBINS J., RALL J.E. - Proteins associated with thyroid hormones. PHYS. REV. 40, 415-489, 1960.
- 104 - ROCHE J. - Les hormones thyroïdiennes - Path. Biol. 7, 1237-1244, 1959.
- 105 - ROCHE J., MICHEL R. - On the peripleral metabolism of thyroid hormones - Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 454-468, 1960;
- 106 - ROCHE J., MICHEL R., NUNEZ J. - Hormones azotées. in Traité de chromatographie, MASSON (Paris) 1960.
- 107 - ROCHE J. - Sur quelques récentes acquisitions de la biochimie thyroïdienne. Rev.Med. Tours, 2, 497-510, 1961.
- 108 - ROYER P. - Le pronostic du syndrome néphrotique de l'enfant. Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, Paris, 1960, page 165-175, Flammarion.
- 109 - SHERRER M.G., SIEFFRING B.N. - Effects of prednisone and prednisolone on thyroid function with special reference to thyroxine binding proteins in Nephrosis. J.Clin.Endocr.Metab.16, 643-652, 1956.

- 110 - SKANSE B. - Radioactive iodine in diagnosis of thyroid disease
Acta Med. Scand. Suppl. 235, 136, 1-186, 1954.
- 111 - SMITHIES O. - Zone electrophoresis in starch gel. Group variations
in the serum proteins of normal human adults.
Bioch. J. 61, 629-641, 1955.
- 112 - SODEBERG U. - Temporal characteristics of thyroid activity.
Phys. Rev. 39, 777-810, 1959.
- 113 - SOLOMON D.H., DOWLING S.T. - The thyroid -
Ann. Rev. Physiol. 22, 615-660, 1960.
- 114 - STANBURY J.B., BROWNELL G.L., RIGGS D.S., PERINETTI H., DEL
CASTILLO E., ITOIZ J. - The iodine deficient human thyroid gland :
a preliminary report.
J. Clin. Endocr. 12, 191-207, 1952.
- 115 - STANBURY J.B., BROWNELL G.L., RIGGS D.S., PERINETTI H., ITOITZ J.,
DEL CASTILLO E.B. - Endemic goiter. The adaptation of man to iodine
deficiency.
Harvard University Monographs in Medicine and Public Health.
Cambridge Mass. HARVARD UNIVERSITY PRESS 1954.
- 116 - SWYNGEDAUF J., DELECOURT B. - Mesure indirecte de l'élimination
urinaire de l'Iode radioactif.
Path et Biol., 8, 1327-1350, 1960;
- 117 - TANAKA S., STARR P. - The binding of thyroxin analogues by human
serum proteins.
Acta Endocr. 31, 161-170, 1959.
- 118 - TANAKA S., STARR P. - An enthyroid man without thyroxin binding
globulin
J. Clin. Endocr. Metab. 19, 485-487, 1959.

- 119 - TANAKA S., STARR P. - Clinical observations on serum globulin thyroxin binding capacity using a simplified technique
J. Clin. Endocr. and Metab. 19, 84-91- 1959.
- 120 - TATA J.R. - An unusual property of thyroxin and other iodophenols
Bioch. J. 72, 222-229, 1959.
- 121 - TATA J.R. - Biochemical applications of a newly property of thyroxin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 469-483, 1960.
- 122 - TATA J.R. - Prealbumine as a complex in the α globulin fraction in human serum.
Nature (London), 183, 877-879, 1959.
- 123 - TATA J.R., WIDNELL C.C., GRATZER W.B. - A systematic study of factors affecting the binding of thyrosin and related substances to serum proteins.
Clin. Chem. Act. 6, 597-612, 1961;
- 124 - TCHOBRUTSKY G. - Thèse Médecine, Paris, 1959.
- 125 - TUBIANA M. - L'Iode radioactif et la thyroïde -
Rev. du Prat. 8, 268-306, 1958.
- 126 - TUBIANA M., BONNOT B., GELLE X., DUTREIX J., PIERQUIN B. - Résultats de 3000 tests d'exploration fonctionnelle de la thyroïde par ^{131}I
Presse Méd. 66, 64-67, 1958.
- 127 - VANOTTI A. - Etude de la fonction thyroïdienne avec ^{131}I
Helv. Med. Act. Suppl. 37, 24, 1957.
- 128 - VANOTTI A., CRUCHAUD S. - Résultats du test au Radio-Iode dans la Néphrose.
Bull. Acad. Suisse. Med. 10, 96-1954.

129 - VANOTTI A., BERAUD T. - Transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.

Exposés annuels Biochimie Médicale, 21, 57-59, 1959.

130 - WHITE W.E. - The rate of formation of non diffusable organic fraction of I_{131} in plasma correlated with apparent thyroid state
J. Lab. Clin. Med. 41, 516-520, 1953.

131 - WOLBACH S.B., BLACKFAN K.D. - Clinical and Pathological studies on tubular nephrosis.

Tr. Ass. Am. Phys. 29, 77, 1929.



**AGEMP
POLYCOPIE**

**8, rue Dante
PARIS - V •**

Téléphone : ODÉon 58-90